Aus dem Hygiene-Institut
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K. Botzenhart
Abteilung Medizinische Virologie
und Epidemiologie der Viruskrankheiten
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. H.-J. Gerth

Vergleich von Adsorbat- und Fluidimpfstoffen gegen Influenza im Freiwilligenversuch

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
YEN-CHU MOK-HSU, geb. HSU
aus Tainan/Taiwan

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0014

Aus dem Hygiene-Institut
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K. Botzenhart
Abteilung Medizinische Virologie
und Epidemiologie der Viruskrankheiten
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. H.-J. Gerth

Vergleich von Adsorbat- und Fluidimpfstoffen gegen Influenza im Freiwilligenversuch

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
YEN-CHU MOK-HSU, geb. HSU
aus Tainan/Taiwan

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. H. Ritter
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-J. Gerth
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. J. Mallach

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. Einleitung 1

2. Literaturübersicht 5

2.1. Struktur des Influenzavirus 5

2.2. Antigenität von Influenzaviren und ihre Antigenabwandlung 6

2.3. Die Epidemiologie der Influenza 8

3. Material und Methoden 11

3.1. Probanden 11

3.2. Fragebogen 12

3.3. Verwendete Impfstoffe 14

3.4. Bestimmung der hämagglutinationshemmenden Antikörper 15

3.5. Bestimmung der Neuraminidase-Antikörper 16

3.6. Statistische Signifikanzprüfung 17

4. Ergebnisse 18

4.1. Auftreten der lokalen Nebenwirkungen 18

4.2. Auftreten von systemischen Nebenwirkungen 24

4.3. Gesamtergebnis der Hämagglutinationshemmtests 26

4.3.1. Durchseuchungslage der Probanden für die verschiedenen Stämme des Influenzavirus 26

4.3.2. Vergleich der hämagglutinationshemmenden Serumantikörper nach der Impfung mit Fluid- und Adsorbatimpfstoffen 31

4.4. Vergleich der Neuraminidase-Antikörper nach der Impfung mit Fluid- und Adsorbatimpfstoff 40

5. Diskussion 46

5.1. Zur Nebenwirkung 46

5.2. Zur Immuneffektivität 48

6. Zusammenfassung 53

7. Literaturverzeichnis 56

Lebenslauf des Verfassers

und die subcutane Inokulation einfacher Lebendviruspräparate oder hitze- bzw. formalininaktivierter Viren zu einer kurzzeitigen Immunität führen (Pechmann, 1979). Diese Mitteilungen wurden später durch die Veröffentlichung von Smorodintsew bestätigt.

Der erste Versuch mit Lebendimpfstoff wurde 1938 in der Sowjetunion durchgeführt (Chalkina, 1938).

Wegen der sich wandelnden Antigenität der zirkulierenden Influenzavirusstämme ist die Wirksamkeit der Impfung nur dann gewährleistet, wenn die im Impfstoff vorliegenden Virusstämme in ihrer Antigenstruktur dem epidemiebestimmenden Influenzavirus weitgehend entsprechen. Auch hängt die Schutzfunktion vom Antigengehalt des Impfstoffes, von der Applikations- und der Zubereitungsart ab.

Nach der Zusammensetzung können die Influenza-Virus-Impfstoffe wie folgt eingeteilt werden:

1) Monovalente und polyvalente Impfstoffe
2) Vermehrungsfähige und inaktivierte Impfstoffe
3) Ganzvirus-, Spaltvirus- und Subunitimpfstoffe
4) Fluid- und Adsorbatimpfstoffe

Unter Polyvalenz versteht man in diesem Zusammenhang, daß der Impfstoff einen Influenza A- und B-Anteil enthält. Monovalente Impfstoffe enthalten nur einen aktuellen Influenza A-Stamm. Ganzvirusimpfstoffe bestehen aus kompletten Viruspartikeln; Spaltvirusimpfstoffe enthalten ein lipidfreies Gemisch aus allen Virusantigenen, die Subunitimpfstoffe nur

die immunogenen Oberflächenantigene (Kunz et al., 1976; Gerth, 1978). Fluidimpfstoffe sind wässrige Impfstoffe, dagegen sind bei Adsorbatimpfstoffen adsorbierende Adjuvantien den Impfstoffantigenen zugesetzt. Seit Jahrzehnten sind in der Immunologie Adjuvantien, wie Alaune, Tapioka, Aluminiumhydroxid, Aluminiumphosphate, γ-Aluminiumoxid, Calcium-Alginat, Protamin und das Freud'sche Adjuvans verwendet worden (Haas et al., 1961). Die Frage, ob ein wässriger oder adsorbierter Impfstoff zur Anwendung kommen soll, ist für Influenza jedoch noch nicht endgültig geklärt.

Die Prüfung der humoralen Antikörperbildung bei Freiwilligen wird nach wie vor zur Bewertung eines Impfstoffes herangezogen (Fox, 1973; Kuwert, 1973; Pereira et al., 1977). In der vorliegenden Arbeit wurden die serologischen Ergebnisse und die durch Fragebogen erfaßten Ergebnisse eines Blindversuchs bei Tübinger Studenten nach einer Influenza-Schutz-Impfung im Jahre 1979 ausgewertet. Dabei wurde ein polyvalenter an $Al(OH)_3$ adsorbierter Spaltimpfstoff mit einem entsprechenden Fluidimpfstoff hinsichtlich der Verträglichkeit und Antikörper-Induktion verglichen.

Die Wirksamkeit einer einmaligen bzw. einer zweimaligen Impfung wurde festgestellt, und die Nebenwirkungen über Fragebogen erfaßt. Die Effektivität der Influenza-Schutzimpfung wurde im Hämagglutinationshemmtest und bei einem Teil der Impflinge im Neuraminidasehemmtest bestimmt.

Die Verfasserin hat hierbei die Bestimmung der Neuramini-

dase-Antikörper durchgeführt. Die Seren und Daten wurden von Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Gerth, Abteilung für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten, Tübingen zur Verfügung gestellt.

2. Literaturübersicht

2.1. Struktur des Influenzavirus

Das Influenzavirus besteht aus pleomorphen, etwa sphärischen Partikeln mit einem Durchmesser von etwa 110 nm. Die einsträngige Ribonukleinsäure (RNS) des Virus ist in helixartiger Symmetrie von Protein umgeben. Dieser Komplex wird als Ribonukleoprotein (RNP) bezeichnet.

Die RNS liegt beim Typ A und B in acht und beim Typ C in mindestens vier selbständigen Segmenten vor (Lewandowski und Mitarbeiter, 1971; Shatkin, 1974; Ritchey und Mitarbeiber, 1976; Compans und Mitarbeiter, 1977).

Die einzelnen Segmente sind von unterschiedlicher Größe mit einem Molekulargewicht von 230 000 bis 1,1 Mill. (Döhner, 1978). Das RNP ist von Membranprotein (MP) umgeben, dem von außen eine lipidreiche Hülle (Envelope) anliegt. Die Lipide stammen von der Wirtszelle (Kates et al., 1962; Frommhagen et al., 1978). Ihre Zusammensetzung ist der der Plasmamembranen der Wirtszelle sehr ähnlich (Klenk und Choppin, 1969; 1970).

Die Hülle ist mit "Spikes" bestückt, die aus zwei virusspezifischen Glycoproteinen, dem Hämagglutinin und der Neuraminidase bestehen (Wrigley, 1973).

Hämagglutinin ist verantwortlich für die Agglutination von Erythrozyten und besitzt stammspezifische Antigenität.

Die Primärstruktur der Proteine im Hämagglutinin der verschiedenen Virusstämme ist ebenfalls unterschiedlich (Laver, 1964).

Der Neuraminidase-(NA)-Stachel ist für die Rezeptor-zerstörende Aktivität des Virus verantwortlich. Er zeigt eine tetramere Struktur mit einem Molekulargewicht eines Monomers von etwa 60 000 D. Die Neuraminidase-Antikörper spielen eine Rolle bei der Begrenzung der Virusausbreitung im infizierten Organismus sowie bei der Verminderung der Freisetzung des Virus von infizierten Zellen (Jahiel et al., 1966; Kilbourne et al., 1968).

2.2. Antigenität von Influenzaviren und ihre Antigenabwandlung

Man unterscheidet Innen- und Außenantigene. Zu den Innenantigenen gehört das RNP- und das M-Antigen. Das zentrale RNP-Antigen (Capsid) oder auch S-Antigen ist genetisch sehr stabil. Die Proteinkomponente des S-Antigens ist bei Stämmen innerhalb eines Typs praktisch gleich, jedoch bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Typen. Die durch dieses Antigen hervorgerufenen Antikörper (RNP-Antikörper) sind deshalb typenspezifisch (Dowdle et al., 1974) und bis auf geringfügige, mit üblichen Methoden nicht meßbare Abweichungen identisch für alle animalen und humanen Influenza A-Viren. Sie sind mit der klassischen Komplementbindungsreaktion nachweisbar, bewirken jedoch keine Immunität. Eben-

sb ist ein zweites Innenantigen, das M-Protein, ein typenspezifisches Strukturantigen (Laver et al., 1972; Schild, 1972). Drei antigenetisch unterscheidbare Influenzavirus-Typen (A, B, C) sind bisher bekannt.

Die Oberflächenantigene (Hämagglutinin und Neuraminidase) besitzen stammspezifische Antigenität. Sie können ihre Antigeneigenschaften relativ rasch und voneinander unabhängig ändern. Anhand der Hämagglutinin- bzw. Neuraminidasehemmtests könnten die Influenzaviren in Subtypen klassifiziert werden. Die Stämme der Subtypen und Varianten werden heute benannt nach dem Typ des Nukleoproteins, dem Ort der Erstisolierung, der Stammnummer, dem Jahr der Isolierung sowie der Art des Hämagglutinin- und Neuraminidaseantigens (Wiesmann, 1982); Beispiel: A/Bangkok/1/79 (H_3N_2).

Die Hämagglutinine verschiedener Stämme innerhalb eines Subtyps haben gut meßbare asymmetrische serologische Kreuzreaktionen, dagegen keine oder fast keine bei unterschiedlichen Subtypen (Webster et al., 1972; Dowdle et al., 1972 a; Desselberger, 1976).

Eine neue Antigenvariante kann durch Mutation während der Anpassung an neue Milieubedingungen oder infolge der Rekombination der segmentierten Genome (Neusortierung) bei einer gleichzeitigen Infektion mit zwei verschiedenen Influenzavirus-Stämmen des gleichen Typs entstehen (Simpson et al., 1961; Sugiura et al., 1966; Webster et al., 1971; Sugiura et al., 1972; 1975). Die schrittweisen kleinen Änderungen

innerhalb eines Subtyps werden als Antigendrift und die schlagartigen,vollständigen Veränderungen in einem oder beiden Oberflächenantigenen des Subtyps nach Rekombination als Antigenshift bezeichnet (Webster, 1972). Influenzaviren von Stämmen mit speziellen gewünschten Eigenschaften können auch selektiv durch Rekombination in der Eikultur oder Zellkultur hergestellt werden (Rochovansky et al., 1976; Schulmann et al., 1976; Döhner, 1978).

2.3. Die Epidemiologie der Influenza

Influenzaepidemien sind in der Geschichte häufig beschrieben. Die erste klinisch und epidemiologisch genau untersuchte Pandemie war die der Jahre 1889/90 (Davenport et al., 1958). Alle Pandemien und größeren Epidemien wurden bisher durch Virus-Typ A verursacht. Typ B führt häufig zu regional begrenzten Grippeausbrüchen. Dem Virus-Typ C kommt eine untergeordnete Bedeutung zu.

Der Abstand zwischen den einzelnen Epidemien von Influenza-Typ A beträgt 2 - 5 Jahre. Während das Auftreten von Epidemien durch kleine Veränderungen der Antigenität innerhalb des Subtyps gefördert wird, ist für die Entstehung einer Pandemie eine Shift in mindestens einem Oberflächenantigen erforderlich.

Eine der schwersten Pandemien war die der Jahre 1918 bis 1921, in der über 20 Millionen Menschen auf der ganzen Welt

starben, das sind mehr als 1 % der damaligen Weltbevölkerung. In der Pandemie 1957/58 mit etwa 80 Millionen Erkrankungen erschien ein neuer Subtyp, Asia (H_2N_2). Die Pandemie breitete sich innerhalb von 6 Monaten über die ganze Erde aus. Auffallend war damals vor allen Dingen, daß Menschen über 70 Jahre kaum erkrankten. Diese Bevölkerungsgruppe hatte die Grippeepidemie von 1890 miterlebt und vermutlich Immunität gegen einen ähnlichen Virusstamm aufgebaut. Mitte Juli 1968 wurde der erste Fall einer neuen Grippepandemie von Hongkong gemeldet.

Auch diese neuen Stämme (H_3N_2) sind wahrscheinlich verwandt mit Viren, die vermutlich vor 1900 kursiert haben. Diese Befunde führten zu der Annahme, daß die Pandemiestämme nach einem Zeitraum von 60 bis 70 Jahren wiederauftreten (Mulder et al., 1958; Davenport et al., 1958; Masurel, 1969). Seit dem Auftreten des Influenzavirus A/USSR/90/77 (H_1N_1) im Jahre 1977 sind zwei verschiedene Subtypen (H_1N_1 und H_3N_2) im Umlauf (Wiesmann, 1982).

Die folgende Abbildung zeigt die Influenza-Pandemien und epidemiologisch wichtigen Influenza-A Stämme.

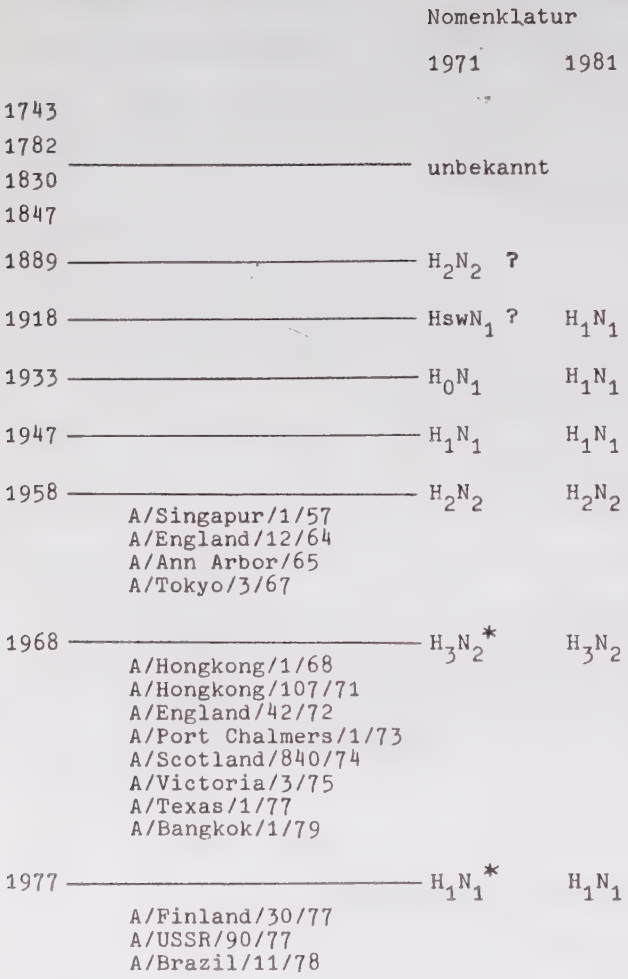

Abb. 1: Aufstellung von Influenza-Pandemien und epidemiologisch wichtigen Influenza A-Stämmen.

*gegenwärtig kursieren H_3N_2 und H_1N_1 Stämme.

3. Material und Methoden

3.1. Probanden

Die Untersuchungsgruppe besteht aus 131 Impflingen. Sie setzte sich aus Medizinstudenten, Schülerinnen der Schule für medizinisch-technische Assistenten sowie Krankenpflegeschülerinnen aus Tübingen zusammen, die sich Ende 1979 an der durch Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Gerth durchgeführten Grippeschutzimpfung freiwillig beteiligten.

Die Teilnehmer waren im Alter von 18 bis 38 Jahren. Die Probanden wurden in zwei Untersuchungsgruppen randomisiert. Eine Gruppe bekam Fluidimpfstoff und die andere aluminiumhydroxid – adsorbierten Spaltvirion-Impfstoff ($Al(OH)_3$). Die Impflinge wußten nicht, mit welchem Impfstoff sie geimpft wurden. (Blindversuch).

Die Impflinge waren jedoch über die Versuchsanordnung und die möglichen Komplikationen informiert. Einverständniserklärungen wurden schriftlich fixiert.

Die Gruppe für Fluidimpfstoff bestand aus 36 Frauen und 28 Männern, die Gruppe für $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff aus 35 Frauen und 27 Männern.

Geimpft wurde jeweils mit 0,5 ml Impfstoff, zweimal in einem Abstand von 28 Tagen in den linken Oberarm, intramuskulär. Die Blutproben wurden unmittelbar vor der Impfung (0-Serum) und vier Wochen nach der Erst- (I-Serum) bzw.

der Zweitimpfung (II-Serum) entnommen. Die Seren wurden in kleinen Mengen eingefroren aufgehoben.

3.2. Fragebogen

Die Nebenwirkungen wurden auf Fragebogen erhoben, die von den Impflingen selbst ausgefüllt wurden. Die Ergebnisse wurden mir zur Verfügung gestellt.

Der folgende Fragebogen wurde den Impflingen 6, 24, 48 und 72 Stunden nach der Impfung vorgelegt.

Symptome nach der Impfung

Etwa ... Stunden nach der Impfung — Ja 1, Nein 2

Örtliche Symptome:

Rötung

wenn ja, größter Durchmesser der Rötung ☐☐☐ mm

kleinster Durchmesser der Rötung zur gleichen Zeit ☐☐☐ mm

genaue Uhrzeit der Messung .....

Schwellung ☐

Juckreiz ☐

Wärmegefühl ☐

Schmerz ☐

wenn ja: 1. bei Druck auf die Injektionsstelle ☐

2. bei geringer Berührung ☐

3. ständige Schmerzen ☐

4. Bewegungseinschränkung des Armes durch Schmerz ☐

Allgemeinbefinden:

1. Fiebergefühl oder Frösteln ☐

wenn ja, axill. Temperatur ..... (zur Zeit der vermuteten Höchsttemperatur)

Uhrzeit .....

2. Verstärktes Schwitzen ☐

3. Ungewöhnliche Müdigkeit ☐

4. Schlaflosigkeit ☐

5. Kopfschmerzen ☐

6. Gliederschmerzen ☐

Sonstiges

3.3. Verwendete Impfstoffe

Zwei von der Firma Behring AG hergestellte Influenza-Virus-Spaltimpfstoffe wurden für diesen Versuch verwendet. Die Impfstoffe waren vom Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, zugelassen worden. Die Zusammensetzung der Impfstoffe war wie folgt:

Impfstoff A (Begrivac®):

Aluminiumhydroxid-($Al(OH)_3$)-adsorbierter Spaltvirion-impfstoff.

Eine Dosis von 0,5 ml enthält:

- A/Brazil/11/78 (H_1N_1)	600 I.E.
- A/Texas/1/77 (H_3N_2)	300 I.E.
- B/Hongkong/8/73	300 I.E.

Impfstoff B:

Fluid-Subunitimpfstoff.

Eine Dosis von 0,5 ml enthält:

- A/Brazil/11/78 (H_1N_1)	600 I.E.
- A/Texas/1/77 (H_3N_2)	300 I.E.
- B/Hongkong/8/73	300 I.E.

Die Antigendeklarierung in I.E. entspricht den Vorschriften der europäischen Pharmakopae. Hierbei wird der Antigengehalt im Vergleich zu einem Referenzpräparat der WHO gemessen.

3.4. Bestimmung der hämagglutinationshemmenden Antikörper

Der Mikro-Hämagglutinationshemmtest und die Vorbereitung der Antigene in Bruteiern wurden nach der Standardtechnik durchgeführt (Lennette und Schmidt, 1979). Getestet wurde mit folgenden Antigenen:

- A/Texas/1/77 (H_3N_2)
- A/USSR/90/77 (H_1N_1)
- A/Brazil/11/78 (H_1N_1)
- B/Hongkong/8/73

Wir erhielten die Ausgangsstämme von Dr. Lange, Robert-Koch-Institut, National Influenza Reference Center, Berlin, BRD. Um den Einfluß unspezifischer Inhibitoren der Hämagglutinine in menschlichen Seren zu beseitigen, wurden die Seren vorher mit Neuraminidase (von Vibrio cholerae) behandelt und dann 30 Min. lang bei 56 °C inaktiviert. Danach wurden sie gegen 4 hämagglutinierende Einheiten der Testantigene in einem Ansatz untersucht.

Die hämagglutinierende Einheit eines Antigens ist definiert als 0,5 ml der höchsten Verdünnung des Antigens, das noch in der Lage ist, 0,5 ml einer standardisierten Suspension menschlicher Erythrozyten vollständig zu agglutinieren (Jawetz, 1973).

Als Hemmtiter wurde die reziproke höchste Virusverdünnung mit vollständiger Hemmung der Hämagglutination angegeben. Titer kleiner als 8 wurden als negativ angesehen.

3.5. Bestimmung der Neuraminidase-Antikörper

Der Neuraminidasehemmtest wurde nach Vorschrift der WHO (World Health Organization) durchgeführt (Aymard-Henry et al., 1973). Das Substrat Fetuin kauften wir bei Gibco/Biocult-Chemie, Karlsruhe.

Eine Rekombinante mit einem irrelevanten Hämagglutinin und einer N_1-Neuraminidase A/equine/Prague/1/56 (H_7)-A/USSR/90/77 (N_1) ® wurde von Dr. Schild, World Health Organization International Laboratory for Biological Standards, Holly Hill, Hampstead, London, zur Verfügung gestellt.

Nach der oben genannten Vorschrift wurde die Antigenität des Testvirus photometrisch (λ = 549 nm) auf eine Absorption von 0,45 - 0,85 eingestellt.

Die Neuraminidaseaktivität wurde durch die aus Fetuin freigesetzte N-Acetylneuraminsäre (NANA) nach 18-stündiger Inkubation mit Antigen bei 37 ^{o}C photometrisch (λ = 549 nm) bestimmt.

Als Antineuraminidasetiter eines Serums wurde graphisch diejenige Serumverdünnung ermittelt, bei der 50 % der vorgelegten Neuraminidaseaktivität des Testantigens gehemmt wurde.

Titer kleiner als 1 wurden als negativ angesehen.

3.6. Statistische Signifikanzprüfung

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Vierfelder-Tafel mit Yates-Korrektur bzw. mit dem Mehrstichproben-Chi-Quadrat-Test vorgenommen (Smith, 1969).

Als kritische Grenze für die Zuverlässigkeit von Unterschieden zwischen den untersuchten Gruppen wurde in der vorliegenden Arbeit eine 5-prozentige Irrtumswahrscheinlichkeit festgesetzt.

Beim geometrischen Mittelwert (GMW) wurde der reziproke Titer für die hämagglutinationshemmenden Antikörper ≤ 8 als 4 gerechnet. Der Titer für Neuraminidase-Antikörper ≤ 1 wurde als 1 angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Auftreten der lokalen Nebenwirkungen

Zur Feststellung der lokalen Verträglichkeit wurde am Tage der Impfung und an den drei darauffolgenden Tagen nach Schwellung, Rötung, Wärmegefühl und Schmerz gefragt.

In der Tabelle 1 wird das Ergebnis für lokale Nebenwirkungen nach der Applikation von Fluid- und $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff dargestellt.

Bei der Adsorbat-Impfgruppe traten lokale Schmerzen sechs Stunden nach der Erstimpfung bei 56 von 62 (90,3 %) und nach der Zweitimpfung bei 47 von 62 (78,3 %) auf. In der Fluid-Impfgruppe klagten 6 Stunden nach der Erstimpfung 49 von 64 (65,6 %) Patienten und 6 Stunden nach der Zweitimpfung 41 von 64 (64,1 %) über lokale Schmerzen.

Aus Abbildung 2 ist ersichtlich, daß sich bei der Häufigkeit der lokalen Nebenwirkung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Impfstoffen zeigte.

Bei der Erstimpfung mit Adsorbatimpfstoff trat Druckschmerz bei einem höheren Anteil des Impfkollektivs auf (75,8 %) als bei der Erstimpfung mit Fluidimpfstoff (56,2 %). Bei der Zweitimpfung waren die entsprechenden Werte 70 % und 60,9 %. Der Reaktionsgipfel liegt bei 6 Stunden nach der Impfung. (Abb. 3).

Bei der Betrachtung der aufgetretenen Hautrötung nach der

	Std. nach Impfung	6		24		48		72	
	Vaccine	$Al(OH)_3$ Ads.	Fluid	$Al(OH)_3$ Ads.	Fluid	$Al(OH)_3$ Ads.	Fluid	$Al(OH)_3$ Ads.	Fluid
Erstimpfung	Schwel- n	15	8	11	6	6	2	1	0
	lung %	24,2	12,5	17,7	9,4	9,7	3,1	1,6	0,0
	Rötung n	0	0	1	0	1	0	0	0
	≙1cm %	0,0	0,0	1,6	0,0	1,6	0,0	0,0	0,0
	lokale n	56	42	49	43	30	16	8	3
	Schmerz.%	90,3	65,6	79,0	67,2	43,4	25,0	12,9	4,7
	Wärme- n	5	2	4	2	2	1	0	0
	Gefühl %	8,1	3,1	6,4	3,1	3,2	1,5	0,0	0,0
	Beweg.- n	34	20	11	21	5	3	0	0
	Schmerz.%	54,8	31,2	17,7	32,8	8,1	4,7	0,0	0,0
	Druck- n	47	36	44	40	27	15	8	2
	Schmerz.%	75,8	56,2	71,0	62,3	43,5	23,4	12,9	3,1
Zweitimpfung	Schwel- n	15	7	10	6	4	1	0	0
	lung %	25,0	10,9	16,7	9,4	6,7	1,6	0,0	0,0
	Rötung n	0	1	7	1	5	0	1	0
	≙1cm %	0,0	1,6	11,3	1,6	8,1	0,0	1,6	0,0
	lokale n	47	41	37	30	23	13	3	6
	Schmerz.%	78,3	64,1	61,7	46,9	36,7	20,3	5,0	9,4
	Wärme- n	9	4	3	1	1	0	0	0
	Gefühl %	15,0	6,2	5,0	1,6	1,6	0,0	0,0	0,0
	Beweg.- n	14	10	6	7	2	4	0	0
	Schmerz.%	23,3	15,6	10,0	10,9	3,3	6,2	0,0	0,0
	Druck- n	42	36	37	29	22	13	3	5
	Schmerz.%	70,0	60,9	61,7	45,3	36,7	20,3	5,0	9,4

Tabelle 1: Lokale Reaktionen nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- bzw. Fluid-Impfstoff.

$Al(OH)_3$-Ads.- Impfgruppe: n = 62

Fluid-Impfgruppe: n = 64

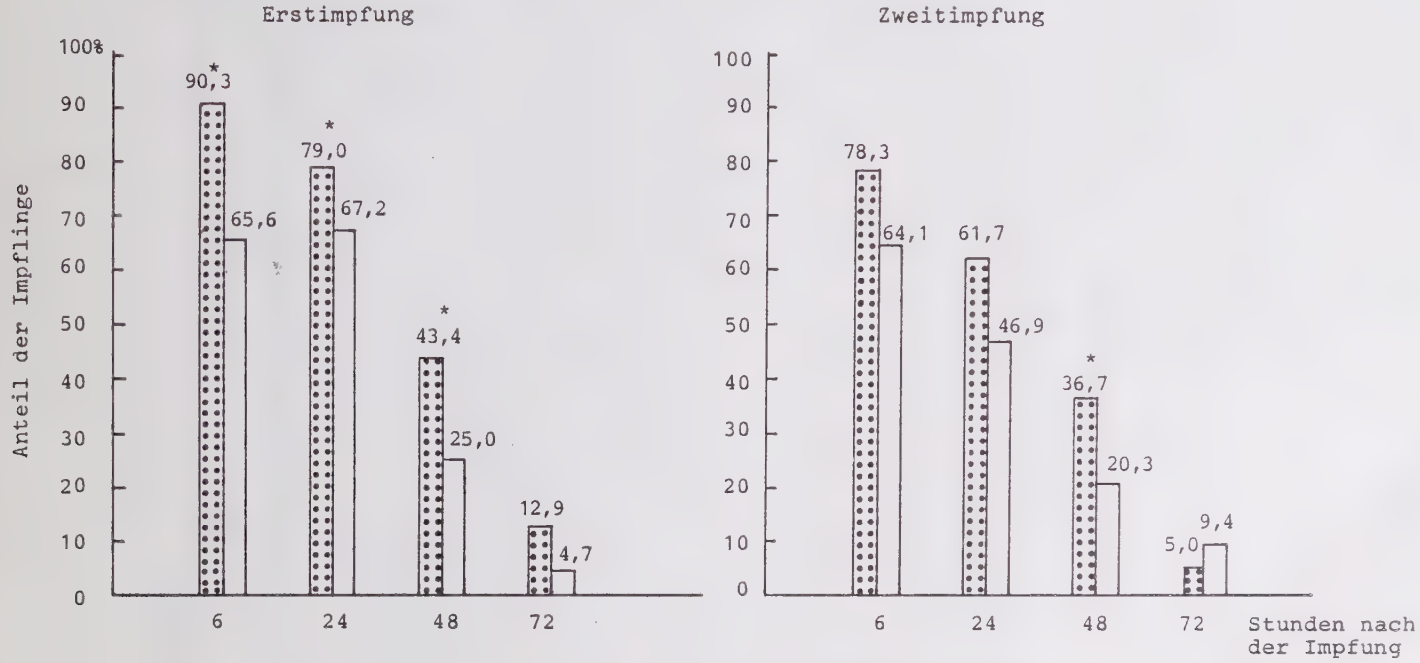

Abb. 2: Lokale Reaktionen: Lokale Schmerzen nach der Impfung mit Influenza-Impfstoff. ⁞⁞⁞⁞⁞: $Al(OH)_3$-Adsorbat; ▭: Fluid.

* : $p < 0,05$

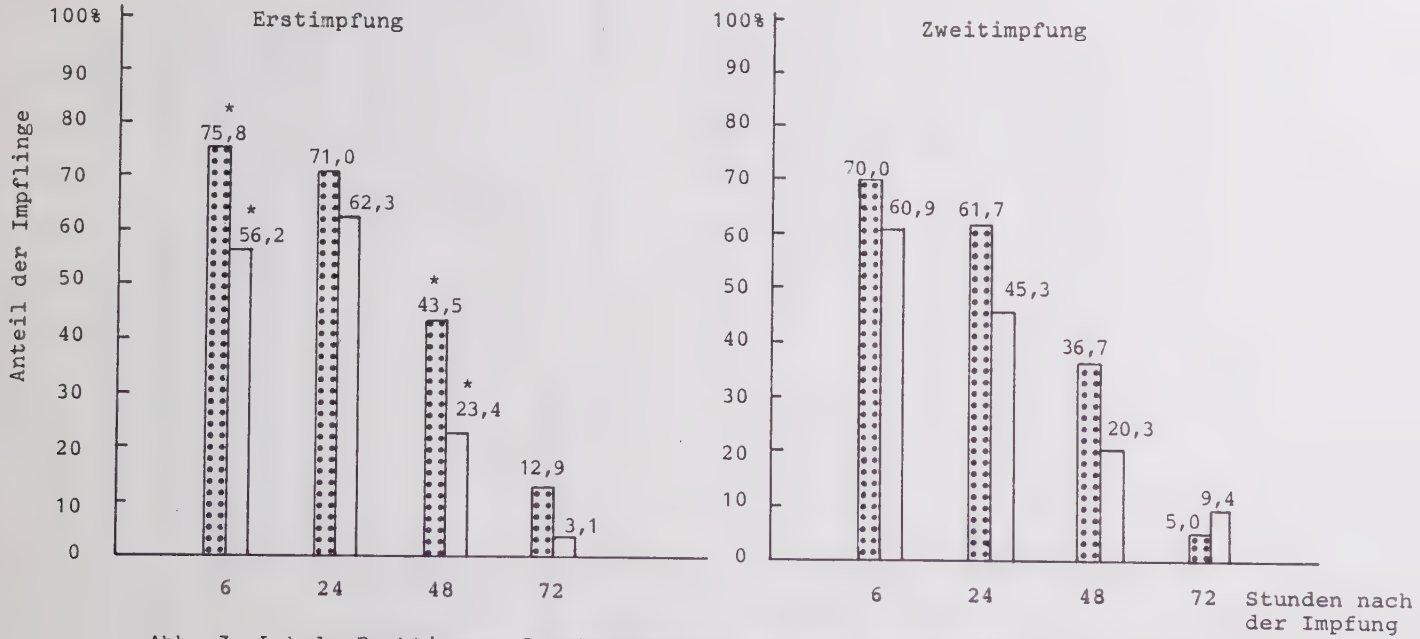

Abb. 3: Lokale Reaktionen: Druckschmerzen nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- und Fluid-Influenza-Impfstoff. ⁞⁞⁞⁞⁞⁞⁞⁞: $Al(OH)_3$-Adsorbat; ▭: Fluid.

* : $p < 0,05$

Impfung mit Fluid- bzw. Adsorbatimpfstoff ergibt sich 24 Stunden nach der Impfung ein Gipfel. Es ist eine deutlich stärkere Reaktion in der Adsorbat-Impfgruppe nach der Zweitimpfung festzustellen.

Wird die Verteilung der Schwellung (Infiltration) nach der Erstimpfung mit Adsorbat- bzw. Fluidimpfstoff analysiert, so traten die Schwellungen in unterschiedlichem Ausmaß auf. In der Adsorbat-Impfgruppe zeigten 6 Stunden nach der Impfung 24,2 %, 24 Stunden nach der Impfung 17,7 % und 48 nach der Impfung 9,7 % Schwellungen an, während in der Fluid-Impfgruppe 6 Stunden nach der Impfung 12,5 %, 24 Stunden nach der Impfung 9,4 % und 48 Stunden nach der Impfung 3,1 % Schwellungen anzeigten (Abb. 4).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß das Auftreten der lokalen Nebenwirkungen, mit Ausnahme von Schwellung, Rötung und Wärmegefühl, nach der Zweitimpfung etwas weniger häufig als nach der Erstimpfung war. Diese Tatsache war unabhängig von der Impfstoffsorte.

Die meisten Reaktionen zeigten ihr Maximum am ersten Tag. In der Folgezeit nahmen die Nebenwirkungen ab.

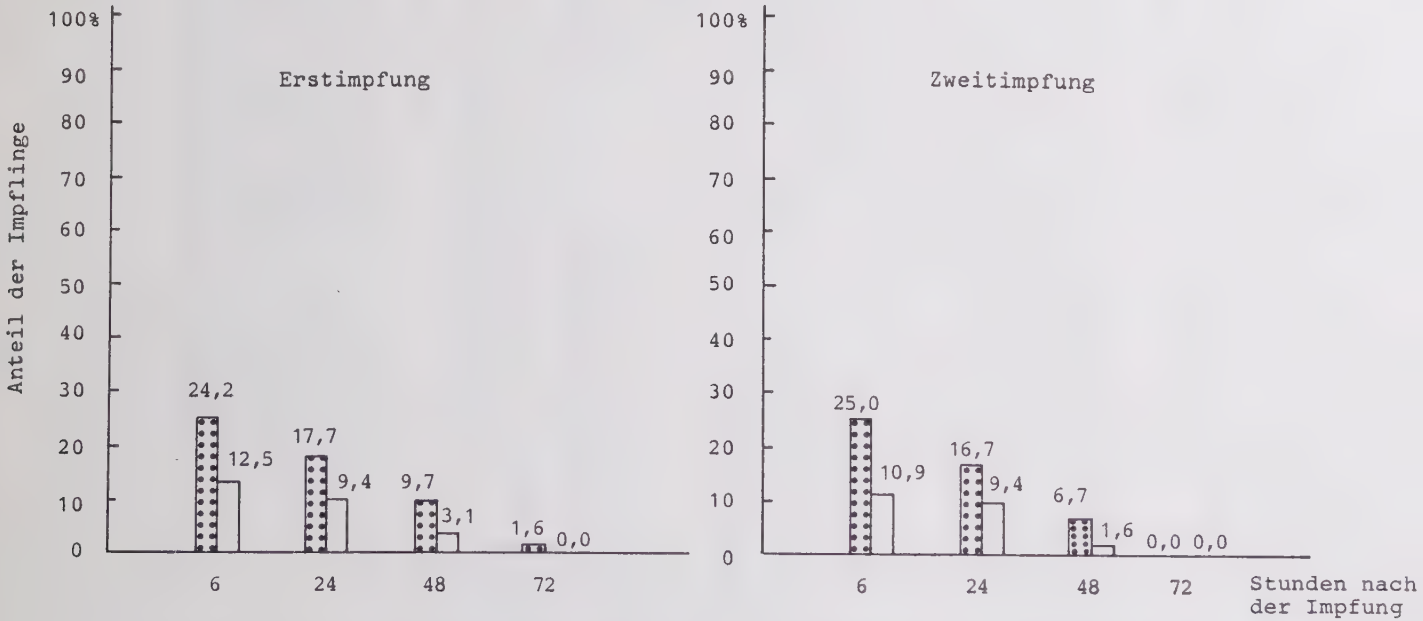

Abb. 4: Lokale Reaktionen: Schwellung nach der Impfung mit Fluid- und $Al(OH)_3$-Adsorbat-Influenza-Impfstoff. ⁘: $Al(OH)_3$-Adsorbat; □: Fluid.

4.2. Auftreten von systemischen Nebenwirkungen

Tabelle 2 stellt die systemischen Reaktionen nach der Impfung mit Fluid- und $Al(OH)_3$-Adsorbat-Influenza-Impfstoff wie Fieber, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und ungewöhnliche Müdigkeit dar.

Die beobachteten Körpertemperaturen lagen fast ausschließlich unter 37,5 °C. Nur zwei Impflinge in der $Al(OH)_3$-Impfgruppe gaben erhöhte Temperaturen an. Ein Impfling maß 37,8 °C 6 Stunden und ein anderer 38 °C 24 Stunden nach der Erstimpfung.

Schlaflosigkeit trat lediglich in der $Al(OH)_3$-Impfgruppe bei 5 Patienten (8,1 %) nach der Erstimpfung auf. Nach der Zweitimpfung trat Schlaflosigkeit bei 2 Patienten (3,1 %) sowohl in der $Al(OH)_3$- als auch in der Fluid-Impfgruppe auf.

Nach der Erstimpfung klagten 7 Impflinge (11,3 %) in der $Al(OH)_3$-Adsorbat-Impfgruppe und 4 Impflinge (6,3 %) in der Fluid-Impfgruppe bzw. 5 Impflinge (8,1 %) und 2 Impflinge (3,1 %) nach der Zweitimpfung über ungewöhnliche Müdigkeit.

Kopfschmerzen hatten

nach der Erstimpfung: $Al(OH)_3$-Impfgr.: 7 Impflinge (11,3 %)
Fluid-Impfgr.: 7 Impflinge (10,9 %)

nach der Zweitimpfung: $Al(OH)_3$-Impfgr.: 2 Impflinge (3,1 %)
Fluid-Impfgr.: 4 Impflinge (6,3 %)

Std. nach Impfung			6		24		48		72	
Impfstoff			$Al(OH)_3$ Ads.	Fluid	$Al(OH)_3$ Ads.	Fluid	$Al(OH)_3$ Ads.	Fluid	$Al(OH)_3$ Ads.	Fluid
Erstimpfung	Fieber	n	1	0	1	0	0	0	0	0
		%	1,6	0,0	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Kopf-schmerzen	n	4	2	5	2	0	3	2	0
		%	6,5	3,1	8,1	3,1	0,0	4,7	3,2	0,0
	Schlaflo-sigkeit	n	1	0	3	0	4	0	2	0
		%	1,6	0,0	4,8	0,0	6,5	0,0	3,2	0,0
	ungewöhnl. Müdigkeit	n	1	0	3	3	2	1	3	1
		%	1,6	0,0	4,8	4,8	3,2	1,6	4,8	1,6
Zweitimpfung	Fieber	n	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Kopf-schmerzen	n	1	1	1	2	0	2	0	0
		%	1,6	1,6	1,6	3,1	0,0	3,1	0,0	0,0
	Schlaflo-sigkeit	n	2	1	0	2	0	0	0	0
		%	3,1	1,6	0,0	3,1	0,0	0,0	0,0	0,0
	ungewöhnl. Müdigkeit	n	2	1	3	0	2	1	2	0
		%	3,1	1,6	4,8	0,0	3,1	1,6	3,1	0,0

Tabelle 2: Systemische Reaktionen nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- und Fluid-Influenza-Impfstoff.

$Al(OH)_3$-Ads.-Impfgruppe: n = 62

Fluid-Impfgruppe: n = 64

Es bestand kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit der systemischen Nebenwirkungen sowohl zwischen den beiden Impfstoffen als auch zwischen Erst- und Zweitimpfung (s. Abb. 5 und 6).

4.3. Gesamtergebnis der Hämagglutinationshemmtests

4.3.1. Durchseuchungslage der Probanden für die verschiedenen Stämme des Influenzavirus

Seren von insgesamt 131 Personen, die zwischen 1950 und 1962 geboren waren, wurden mit verschiedenen Stämmen ausgetestet. Tabelle 3 und Abbildung 7 zeigen den Vergleich der Antikörpertiter zwischen den vier Stämmen A/Brazil/11/78, A/USSR/90/77, A/Texas/1/77 und B/Hongkong/8/73.

Bei der Austestung mit A/Brazil/11/78 ließen sich bei 61 % aller Serumproben keine Antikörper nachweisen,mit B/Hongkong/8/73 bei 54,4 % und mit A/USSR/90/77 bei 80,9 %.

In allen Serumproben waren Antikörper gegen A/Texas/1/77 vorhanden. 82,2 % aller Serumproben zeigten Titer von 1:32 bis 1:512.

Einen Titer von $\geq$1:32 fand sich vor der Impfung bei

- A/Brazil/11/78: 12,8 %
- A/USSR/90/77: 9,6 %
- A/Texas/1/77: 87,8 %
- B/Hongkong/8/73: 20,3 %

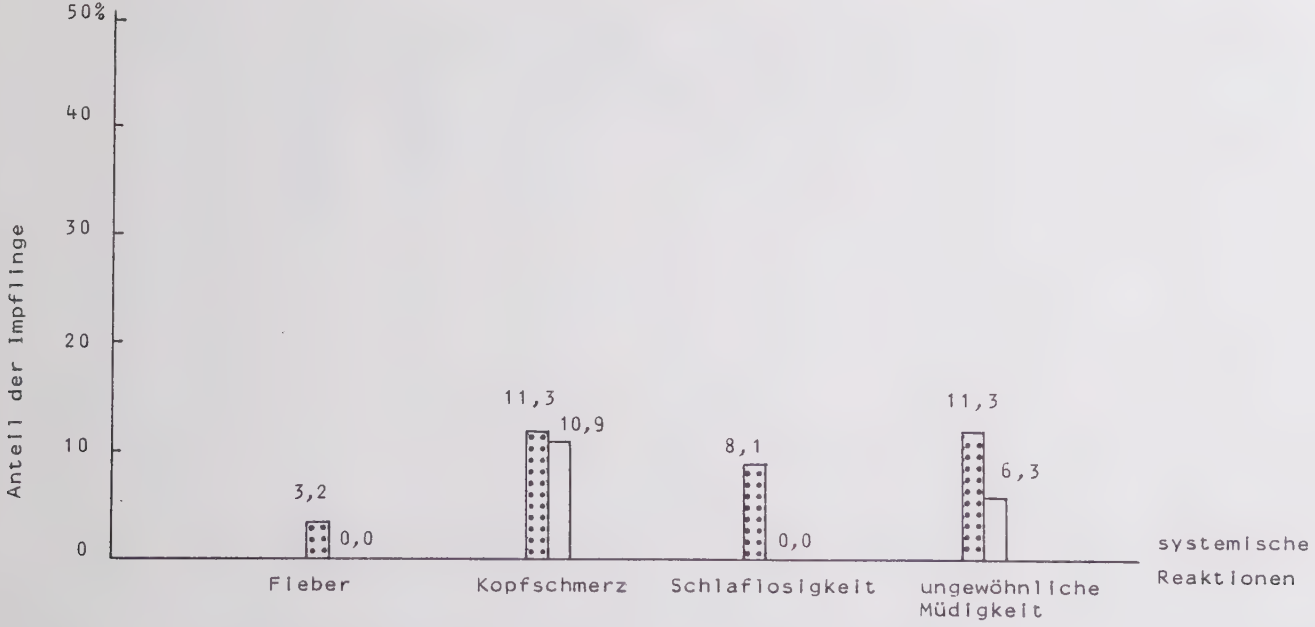

Abb. 5 : Systemische Reaktionen innerhalb 72 Stunden nach der Erstimpfung mit
: $Al(OH)_3$-Adsorbat und
: Fluid-Impfstoff.

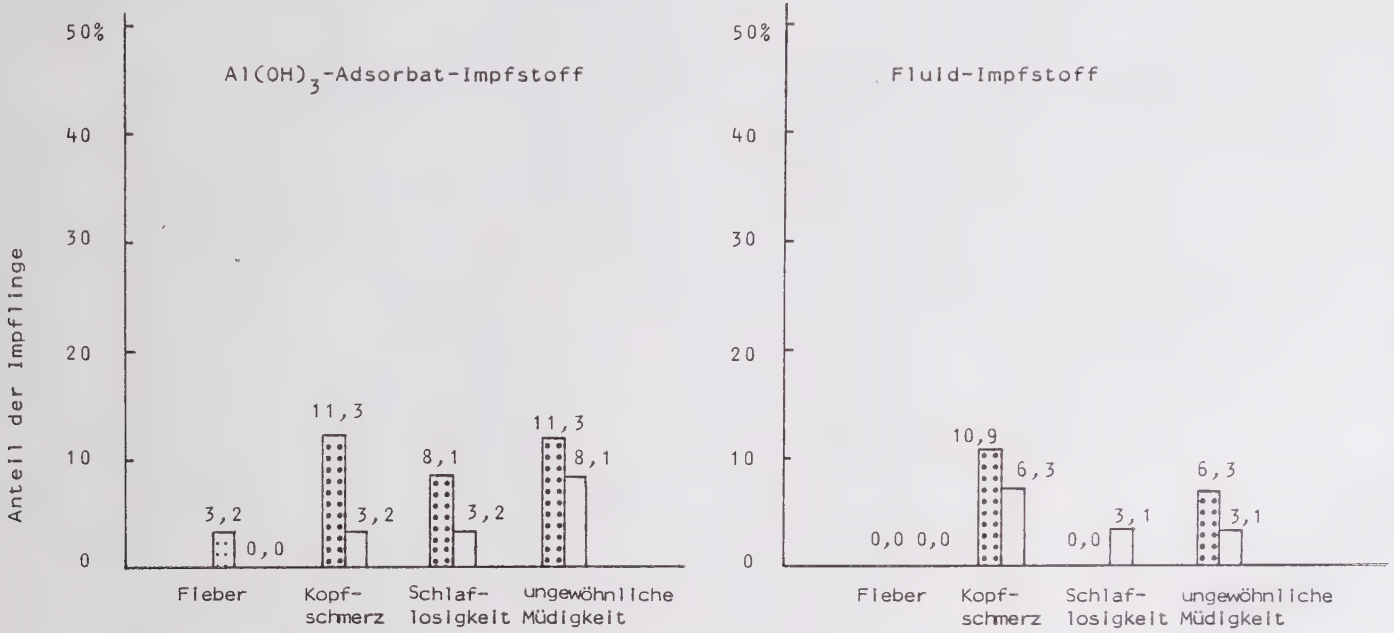

Abb. 6 : Systemische Nebenwirkung innerhalb 72 Stunden nach der Impfung mit Adsorbat- und Fluid-Influenza-Impfstoff; ▒▒▒▒▒▒▒▒ : nach der Erstimpfung;
▭▭▭▭▭▭▭▭ : nach der Zweitimpfung;

Virusstämme		A/Brazil/11/78 (H1N1)		A/USSR/90/77 (H1N1)		A/Texas/1/77 (H3N2)		B/HongKong/8/73	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Reziproke Antikörper-Titer	< 8	76	60,8	102	80,9	0	0,0	67	54,5
	8	12	9,6	3	2,4	5	4,0	19	15,4
	16	21	16,8	9	7,1	10	8,1	12	9,8
	32	7	5,6	4	3,2	40	32,2	17	13,8
	64	3	2,4	3	2,4	37	29,8	4	3,3
	128	4	3,2	2	1,6	25	20,1	3	2,4
	256	2	1,6	3	2,4	6	4,8	0	0,0
	512	0	0,0	0	0,0	1	0,8	1	0,8
	1024	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	>2048	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Gesamt		125		126		124		123	

Tabelle 3: Hämagglutinationshemmende Antikörper vor der Impfung gegen die Viren A/Brazil/11/78; A/USSR/90/77; A/Texas/1/77 bzw. B/Hongkong/8/73 bei 131 Probanden im Alter von 18 bis 38 Jahren.

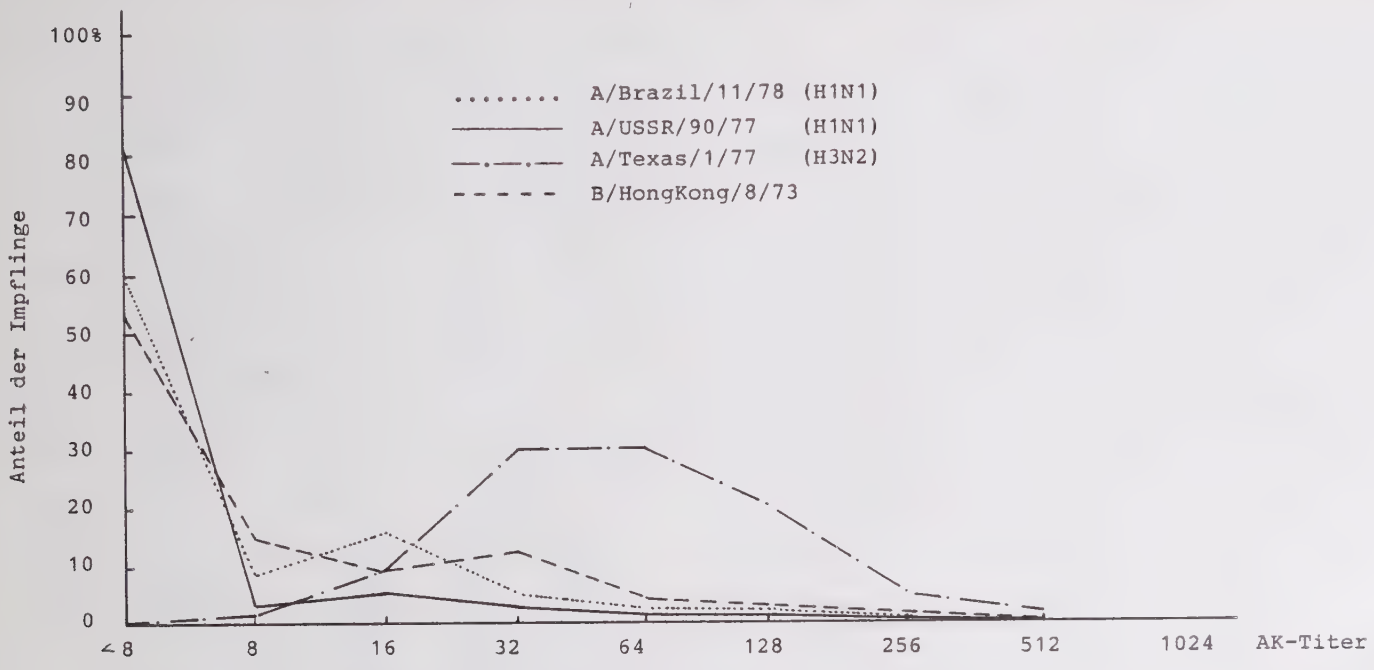

Abb. 7: Titerverteilung der hämagglutinationshemmenden Antikörper gegen die vier Viren A/Brazil/11/78; A/USSR/90/77; A/Texas/1/77; B/Hongkong/8/73 vor der Impfung bei 131 Probanden.

4.3.2. Vergleich der hämagglutinationshemmenden Serumantikörper nach der Impfung mit Fluid- und Adsorbatimpfstoffen

Die Antikörperbildung nach der Impfung gegen die Virusstämme A/Brazil/11/78 (H_1N_1), A/USSR/90/77 (H_1N_1), A/Texas/1/77 (H_3N_2) und B/Hongkong/8/73 sind in den Tabellen 4 bis einschließlich 7 zusammengefaßt. Als Serokonversion wurden Titeranstiege auf ≥1:32 gewertet.

Die Ergebnisse wurden nach der Impfstoffsorte wie folgt eingeteilt:

(1) Die $Al(OH)_3$-Adsorbat-Impfgruppe:

Unter der Gruppe A (n = 62), welche mit $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff geimpft wurde, besaßen vor der Impfung 33 Impflinge (53,2 %) keine Antikörper gegen A/Brazil/11/78. Antikörper-Anstieg nach der Erstimpfung auf Titer ≥1:32 wurde bei 69,4 %, nach der Zweitimpfung bei 75,8 % der Impflinge gefunden.

Bei weiteren Betrachtungen der Gruppe A stellt man fest, daß 48 Impflinge vor der Impfung (76,2 %) keine Antikörper gegen A/USSR/90/77 aufwiesen, während nach der Erst- bzw. Zweitimpfung die Serokonversionsrate 60 % bzw. 58,9 % betrug. Gegen B/Hongkong/8/73 besaßen 33 Impflinge (53,2 %) keine nachweisbare Grundimmunität. Nach der Impfung zeigten 83 % eine Serokonversion bei der ersten Blutabnahme und 90,5 % bei der zweiten Blutabnahme.

Für A/Texas/1/77 zeigten alle Probanden bereits nach der ersten Impfung einen signifikanten Titeranstieg.

Virusstämme		A/Brasil/11/78 (H1N1)			A/USSR/90/77 (H1N1)			A/Texas/1/77 (H3N2)			B/Hong Kong/8/73		
Gesamtprobanden		62 (%)			63 (%)			61 (%)			62 (%)		
Impfserie		0	I	II	0	I	II	0	I	II	0	I	II
Reziproke Antikörper-Titer	< 8	33 (53,2)	13 (21,0)	1 (1,6)	48 (76,2)	19 (30,1)	13 (20,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	33 (53,2)	2 (3,2)	0 (0,0)
	8	4 (6,5)	3 (4,8)	1 (1,6)	2 (3,2)	2 (3,2)	6 (9,5)	5 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (17,7)	2 (3,2)	4 (6,5)
	16	15 (24,2)	3 (4,8)	11 (17,7)	6 (9,5)	1 (1,6)	4 (6,3)	5 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (14,5)	5 (8,1)	1 (1,6)
	32	3 (4,8)	5 (8,1)	9 (14,5)	3 (4,8)	6 (9,5)	5 (7,9)	19 (30,6)	1 (1,6)	3 (4,9)	6 (9,7)	14 (22,6)	18 (29,0)
	64	3 (4,8)	2 (3,2)	3 (4,8)	1 (1,6)	6 (9,5)	9 (14,3)	15 (24,6)	11 (18,0)	8 (13,1)	0 (0,0)	17 (27,4)	16 (25,8)
	128	3 (4,8)	5 (8,1)	7 (11,3)	1 (1,6)	6 (9,5)	7 (11,1)	13 (21,3)	15 (24,6)	20 (32,8)	2 (3,2)	13 (21,0)	14 (22,6)
	256	1 (1,6)	9 (14,5)	7 (11,3)	2 (3,2)	16 (25,4)	7 (11,1)	3 (4,9)	17 (27,9)	16 (26,2)	0 (0,0)	8 (12,9)	8 (12,9)
	512	0 (0,0)	17 (27,4)	16 (25,8)	0 (0,0)	7 (11,1)	10 (15,9)	1 (1,6)	16 (26,2)	14 (23,0)	1 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,6)
	1024	0 (0,0)	4 (6,5)	5 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	>2048	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabelle 4: Hämagglutinationshemmende Antikörper gegen die Influenzaviren A/Brazil/11/78, A/USSR/90/78, A/Texas/1/77, B/Hongkong/8/73 nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff.

Impfserie 0: vor der Impfung

I: 28 Tage nach der 1. Impfung

II: 28 Tage nach der 2. Impfung

Die Verteilung der prä- und postvakzinalen Antikörpertiter bei der Zweitimpfung ist ebenfalls in Abbildung 8 dargestellt.

(2) Die Fluid-Impfgruppe:

Bei der Fluid-Impfgruppe (n = 64) hatten vor der Impfung 9,5 % der Impflinge hämagglutinationshemmende Antikörper $\geq$1:32 gegen das Virus A/Brazil/11/78, 54 % nach der Erst- und 77,8 % nach der Zweitimpfung.

Bei der Betrachtung der Immunantwort gegen A/USSR/90/77 lag die Antikörper-Konversionsrate bei 43,1 % für das I-Serum und 46,6 % für das II-Serum. Dagegen liegt die Konversionsrate bei der Antikörperbildung gegen A/Texas/1/77 bei 80 % bzw. 100 % für das I-Serum bzw. das II-Serum.

Bei den hämagglutinationshemmenden Antikörpern gegen B/Hongkong/8/73 betrug die Serokonversionsrate 84,4 % nach der Erstimpfung und 88,8 % nach der Zweitimpfung.

Abb. 8 und Tab. 6 und 7 beinhalten die Ergebnisse dieser Impfgruppe.

(3) Zusammenfassung der Ergebnisse von (1) und (2):

Da die Qualität eines Impfstoffes sich erst in einer Population ohne Grundimmunität erweist, wird die Effektivität nach der Impfung bei Impflingen ohne nachweisbare Antikörper nochmals in der Tabelle 8 zusammengefaßt. Die Hämagglutinin-Antikörper-Bildung gegen das

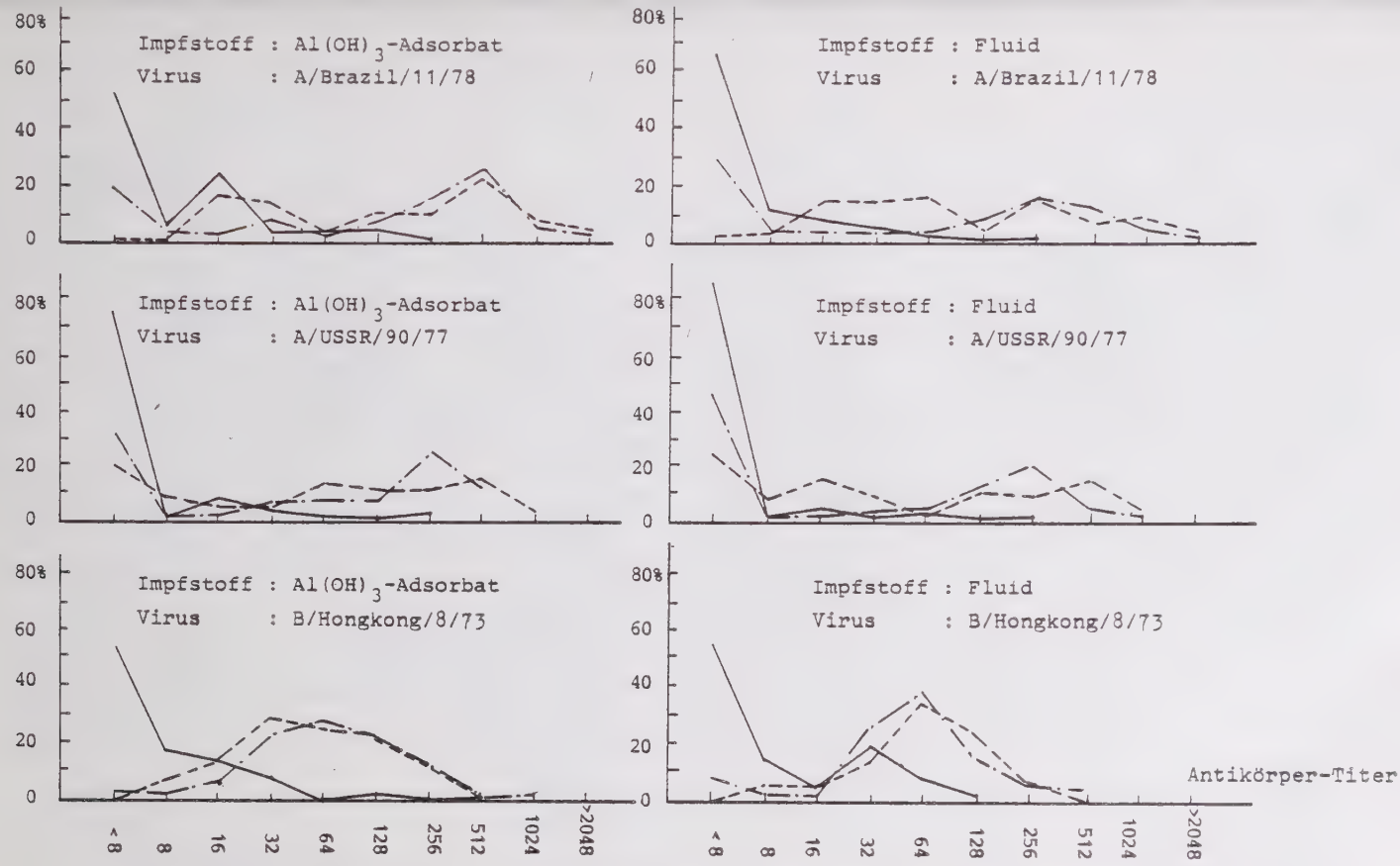

Abb. 8: Vergleich der hämagglutinationshemmenden Antikörper gegen die Viren A/Brazil/11/78, A/USSR/90/77 und B/Hongkong/8/73 vor und nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- bzw. Fluidimpfstoff. ——— vor der Impfung —·—·— nach der Erstimpfung - - - - nach der Zweitimpfung

Parameter \ Virusstämme		A/Brazil/11/78 (H1N1)	A/USSR/90/77 (H1N1)	A/Texas/1/77 (H3N2)	B/HongKong/8/73
Konversions-rate	I.Serum	63,5%	60,7%	100,0%	83,0%
	II.Serum	75,0%	58,9%	100,0%	90,5%
geometrischer Mittelwert	0.Serum	9,35	6,50	49,84	8,18
	I.Serum	82,75	45,0	199,37	59,85
	II.Serum	126,58	49,15	179,80	64,72
Konversions-faktor	I.Serum	8,85	7,00	4,00	7,32
	II.Serum	13,54	7,56	3,61	7,91

Tabelle 5 : Immunologische Parameter für die hämagglutinationshemmenden Antikörper in Serum vor und nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat-Impfstoff
Impfgruppe : n = 62

Virusstämme		A/Brazil/11/78 (H1N1)			A/USSR/90/77 (H1N1)			A/Texas/1/77 (H3N2)			B/Hongkong/8/73		
Gesamtprobanden		63 (%)			63 (%)			63 (%)			61 (%)		
Impfserie		0	I	II	0	I	II	0	I	II	0	I	II
Reziproke Antikörper-Titer	<8	43 (68,3)	19 (30,1)	1 (1,6)	54 (85,7)	30 (47,6)	16 (25,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	34 (55,7)	5 (8,2)	0 (0,0)
	8	8 (12,7)	5 (7,9)	3 (4,8)	1 (1,6)	1 (1,6)	6 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (13,1)	1 (1,6)	2 (3,3)
	16	6 (9,5)	5 (7,9)	10 (15,9)	3 (4,8)	2 (3,2)	9 (14,3)	5 (7,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	3 (4,9)	1 (1,6)	3 (4,9)
	32	4 (6,3)	2 (3,2)	10 (15,9)	1 (1,6)	2 (3,2)	6 (9,5)	21 (33,3)	3 (4,8)	2 (3,2)	11 (18,0)	17 (27,9)	14 (23,0)
	64	0 (0,0)	2 (3,2)	11 (17,5)	2 (3,2)	3 (4,8)	2 (3,2)	22 (34,9)	8 (12,7)	6 (9,5)	4 (6,6)	24 (39,3)	23 (37,7)
	128	1 (1,6)	6 (9,5)	4 (6,3)	1 (1,6)	8 (12,7)	7 (11,1)	12 (19,0)	12 (19,0)	15 (23,8)	1 (1,6)	9 (14,8)	14 (23,0)
	256	1 (1,6)	10 (15,9)	10 (15,9)	1 (1,6)	13 (20,6)	6 (9,5)	3 (4,8)	13 (20,6)	19 (30,1)	0 (0,0)	3 (4,9)	3 (4,9)
	512	0 (0,0)	9 (14,3)	6 (9,5)	0 (0,0)	3 (4,8)	9 (14,3)	0 (0,0)	22 (34,9)	18 (28,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (3,3)
	1024	0 (0,0)	4 (6,3)	6 (9,5)	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (3,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	3 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	>2048	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabelle 6: Hämagglutinationshemmende Antikörper gegen die Influenzaviren A/Brazil/11/78, A/USSR/90/78, A/Texas/1/77, B/Hongkong vor und nach der Impfung mit Fluidimpfstoff.

Impfserie 0: vor der Impfung

I: 28 Tage nach der 1.Impfung

II: 28 Tage nach der 2.Impfung

Parameter \ Virusstämme		A/Brazil/11/78 (H1N1)	A/USSR/90/77 (H1N1)	A/Texa /1/77 (H3N2)	B/HongKong/8/73
Konversions-rate	I.Serum	49,1%	43,1%	80,0%	84,4%
	II.Serum	75,4%	46,6%	100,0%	88,8%
geometrischer Mittelwert	0.Serum	6,42	5,50	55,47	8,66
	I.Serum	46,52	25,96	231,86	48,72
	II.Serum	92,02	36,17	231,82	64,00
Konversions-faktor	I.Serum	7,25	4,72	4,81	5,63
	II.Serum	14,33	6,58	4,18	7,40

Tabelle 7: Immunologische Parameter für die hämagglutinationshemmenden Antikörper in Serum vor und nach der Impfung mit Fluidimpfstoff
Impfgruppe: n = 64

Virus A/Brazil/11/78, A/USSR/11/77, A/Texas/1/77 und B/Hongkong/8/73 nach der Erst- bzw. Zweitimpfung mit der $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff entspricht etwa der jeweiligen Hämagglutinin-Antikörper-Bildung mit dem Fluidimpfstoff. Es bestehen zwischen den beiden Impfstoffen keine statistisch gesicherten Unterschiede.

Folgende Ergebnisse wurden mit dem $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff erzielt:

Von den 33 Impflingen ohne nachweisbare Antikörper gegen A/Brazil/11/78 wurden nach der Erst- bzw. Zweitimpfung noch 12 bzw. 1 Impfling ohne Antikörper beobachtet. Hier zeigte sich ein erheblicher Titeranstieg sowohl nach der Erst- als auch nach der Zweitimpfung ($p \leq 0,05$). Von den 47 Impflingen ohne Antikörper gegen A/USSR/11/77 verblieben noch 20 bzw. 13 Impflinge nach der Erst- bzw. Zweitimpfung.

Dagegen wurde bei einem relativ hohen Prozentsatz von Impflingen die Immunantwort gegen das Virus A/Texas/1/77 und B/Hongkong/8/73 schon nach der Erstimpfung beobachtet. 31 Impflinge ohne Antikörper gegen B/Hongkong/8/73 wiesen nach der Erstimpfung eine Serokonversionsrate von 88 % in der $Al(OH)_3$-Adsorbat-Impfgruppe auf. Die Zweitimpfung zeigt bezüglich der Immunantwort im vorliegenden Fall keinen signifikanten Titeranstieg gegenüber der Erstimpfung ($p \leq 0,05$).

Impfstoff		$Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff						Fluidimpfstoff					
Virusstämme		A/Brazil /11/78		A/USSR /90/77		B/HongKong /8/73		A/Brazil /11/78		A/USSR /90/77		B/HongKong /8/73	
Gesamtprobanden		33		47		31		43		54		34	
Impfserie		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Reziproke Antikörper-Titer	<8	12 36,4%	1 3,0%	20 42,6%	13 27,7%	0 0,0%	0 0,0%	19 44,2%	1 2,3%	30 55,6%	16 29,6%	4 11,8%	0 0,0%
	8	4 12,1%	1 3,0%	2 4,3%	6 12,8%	1 3,2%	1 3,2%	5 11,6%	3 6,8%	1 1,9%	6 11,1%	1 2,9%	2 5,9%
	16	3 9,1%	11 33,3%	1 2,1%	4 8,5%	2 6,5%	0 0,0%	4 9,3%	9 20,9%	2 3,7%	9 16,7%	0 0,0%	1 2,9%
	32	4 12,1%	8 24,2%	6 12,8%	5 10,6%	10 32,3%	11 35,5%	1 2,3%	9 20,9%	1 1,9%	5 9,3%	10 29,4%	9 26,5%
	64	1 3,0%	3 9,1%	5 10,6%	5 10,6%	6 19,4%	8 25,8%	2 4,7%	10 23,3%	3 5,6%	1 1,9%	11 32,4%	13 38,2%
	128	2 6,1%	2 6,1%	2 4,3%	4 8,5%	6 19,4%	6 19,4%	3 6,8%	3 6,8%	5 9,3%	6 11,1%	5 14,7%	6 17,6%
	256	2 6,1%	2 6,1%	7 14,9%	3 6,4 %	5 16,1%	4 12,9%	6 14,0%	4 9,3%	10 18,6%	5 9,3%	2 5,9%	2 5,9%
	512	4 12,1%	3 9,1%	4 8,5%	7 14,9%	1 3,2%	1 3,2%	3 6,8%	3 6,8%	2 3,7%	6 11,1%	1 2,9%	1 2,9%
	>1024	1 3,0%	2 6,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 2,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%

Tabelle 8: Hämagglutinationshemmende Antikörper gegen die Viren A/Brazil/11/78, A/USSR/90/77, B/Hongkong/8/73 nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- und Fluidimpfstoff bei Probanden ohne Antikörper vor der Impfung.

Impfserie I : 28 Tage nach der 1. Impfung

II : 28 Tage nach der 2. Impfung

4.4. Vergleich der Neuraminidase-Antikörper nach der Impfung mit Fluid- und Adsorbatimpfstoff

Aufgrund der Aufwendigkeit der Untersuchung wurden von den 131 Impflingen nur 54 Serumpaare getestet. Davon waren 23 Seren von Personen, die mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- und 31 Seren von solchen, die mit Fluidimpfstoff geimpft wurden. Es wurden nur Neuraminidase-Antikörper gegen A/USSR/90/77 (H_1N_1) getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

In der Gruppe A, die den $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff erhielt, ließen sich bei 10 Impflingen keine Antikörper vor der Impfung nachweisen. Es wurde nach der Erst- bzw. Zweitimpfung noch 4 bzw. 1 Impfling ohne Antikörper festgestellt. Der geometrische Mittelwert lag vor der Impfung bei 1:3,4, nach der Erstimpfung bei 1:12,3 und nach der Zweitimpfung bei 1:33,6. Der Konversionsfaktor war nach der Erstimpfung 3,6 und nach der Zweitimpfung 9,8.

Von den 14 Impflingen ohne nachweisbare Antikörper wurden bei der Gruppe mit Fluidimpfstoff (n = 31) nach der Erst- bzw. Zweitimpfung noch 10 bzw. 2 Impflinge festgestellt. Der geometrische Mittelwert zeigte in dieser Gruppe vor der Impfung 1:3,6, nach der Erstimpfung 1:15,6 und nach der Zweitimpfung 1:16,7. Der Konversionsfaktor lag bei 4,33 nach der Erst- und bei 4,65 nach der Zweitimpfung.

Eine weitere Übersicht ist in Tab. 10 und Abb. 9 und 10 wiedergegeben.

Impfstoff		$Al(OH)_3$-Adsorbat			Fluid		
Gesamtprobanden		23			31		
Impfserie		0	I	II	0	I	II
Reziproke Antikörper-Titer	≦ 2	11 47,83%	4 17,39%	2 8,70%	15 48,39%	11 35,48%	3 9,68%
	2-11	7 30,43	3 13,04%	4 17,39%	10 32,26%	3 9,68%	11 35,48%
	12-31	3 13,04	4 17,39%	3 13,04%	1 3,23%	2 6,45%	3 9,68%
	32-51	1 4,34%	2 8,70%	2 8,70%	0 0,00%	3 9,68%	2 6,45%
	52-99	1 4,34%	3 13,04%	6 26,09%	3 9,68%	3 9,68%	3 9,68%
	100-319	0 0,00%	5 21,74%	6 26,09%	2 6,45%	7 22,58%	7 22,58%
	320-999	0 0,00%	2 8,70%	0 0,00%	0 0,00%	1 3,23%	2 6,45%
	≧ 1000	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	1 3,23%	0 0,00%

Tabelle 9: NeuraminidaseAntikörper gegen das Virus A/USSR/90/77 (H_1N_1) vor und nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- bzw. Fluidimpfstoff

Impfserie 0: vor der Impfung
I: 28 Tage nach der 1. Impfung
II: 28 Tage nach der 2. Impfung

Impfstoff	$Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff			Fluidimpfstoff		
Gesamtprobanden	2 3			3 1		
Impfserie	0	I	II	0	I	II
Geometrischer Mittelwert	3,43	12,29	33,60	3,60	15,60	16,73
Konversionsfaktor		3,58	9,80		4,33	4,65

Tabelle 10: Immunologische Parameter für die Neuraminidase-Antikörper in Serum vor und nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- bzw. Fluidimpfstoff

Impfserie 0: vor der Impfung

I: 28 Tage nach der 1.Impfung

II: 28 Tage nach der 2.Impfung

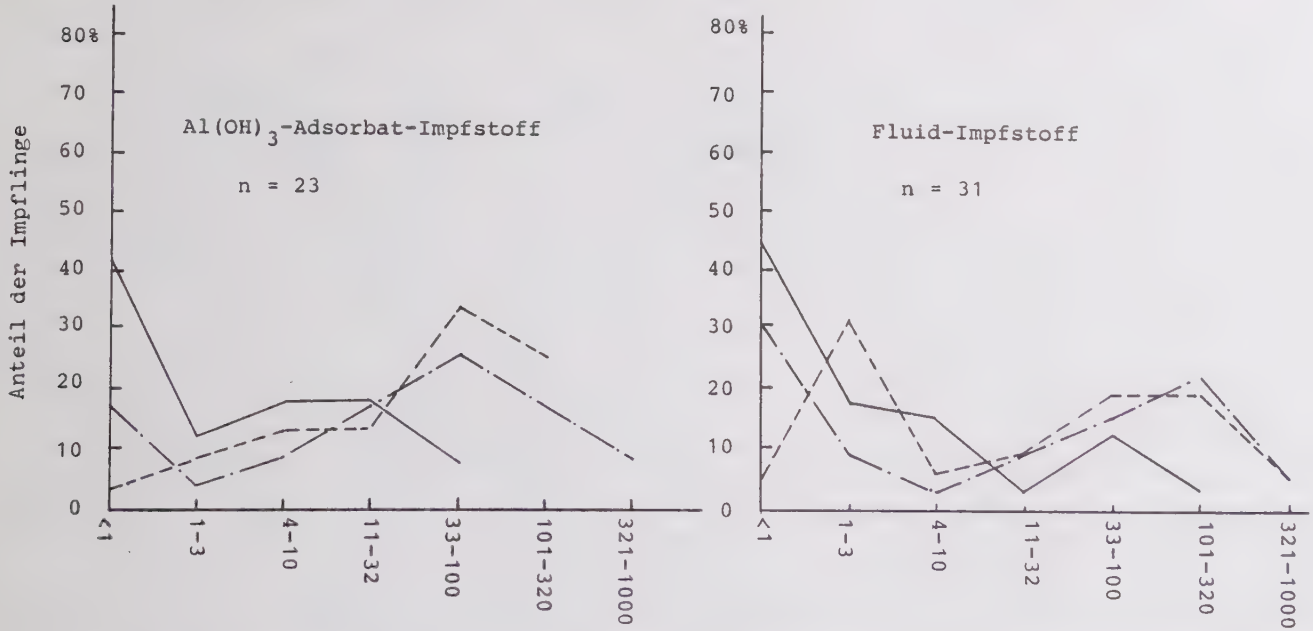

Abb. 9.: Titerverteilung der Neuraminidase-Antikörper gegen das Virus A/USSR/90/77 (H_1N_1) vor und nach der Impfung. Abszisse: reziproke Antikörper-Titer; Ordinate: Prozent der Probanden mit Antikörpern. ——— vor der Impfung —·—·— nach der 1. Impfung - - - - - nach der 2. Impfung

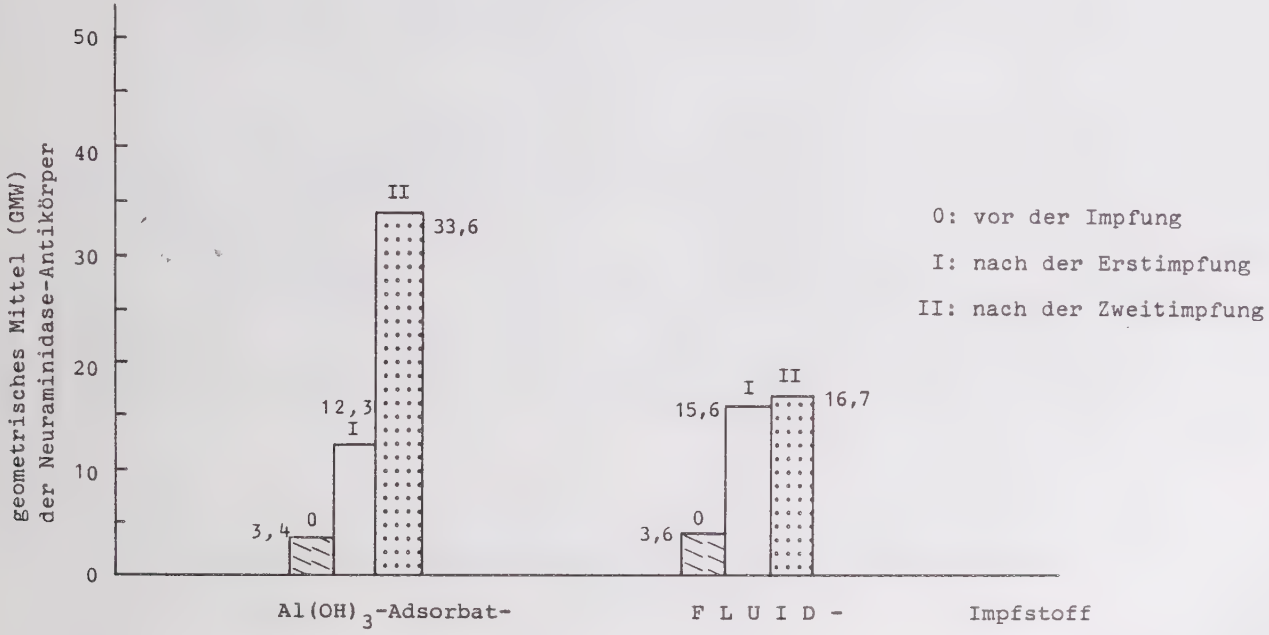

Abb. 10: Geometrisches Mittel der Neuraminidase-Antikörper (GMW) gegen Influenzavirus A/USSR/90/77 vor und nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- und Fluidimpfstoff.

Faßt man die Immunantwort gegen Neuraminidase nach der Impfung mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- und Fluidimpfstoff zusammen, so sieht man, daß in der Gruppe mit $Al(OH)_3$-Adsorbat nach der Erst- bzw. Zweitimpfung der Neuraminidase-Antikörper-Titer $\geq$1:32 bei 52,2 % bzw. bei 60,9 % der Impflinge lag. In der Gruppe mit Fluidimpfstoff wurde dieser Titer bei 45,2 % bzw. 45,3 % nach der Erst- bzw. Zweitimpfung beobachtet (s. Tabelle 8).

Die Immunantwort gegen Neuraminidase zeigt bei einem Mehrstichproben-Chi-Quadrat-Test mit $Al(OH)_3$-Adsorbat- bzw. Fluidimpfstoff keine signifikanten Unterschiede. Es kann gesagt werden: Die Ergebnisse mit $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff entsprechen etwa denen mit Fluidimpfstoff, obwohl tendenziell der Adsorbatimpfstoff die besseren Ergebnisse bringt. Für die Praxis dürfte diese Differenz ohne Bedeutung sein.

Bei beiden Impfstoffen besteht nach der Erstimpfung ein signifikanter Antikörperanstieg gegenüber den Grundantikörpern. Jedoch zeigte sich zwischen der Erstimpfung und der Zweitimpfung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ keine signifikant gesicherte Differenz (unabhängig vom Impfstoff).

5. Diskussion

5.1. Zur Nebenwirkung

Eine Schutzimpfung führt zu einer spezifischen Antikörperbildung, und es sind in einem mehr oder weniger hohen Ausmaß auch Nebenwirkungen zu erwarten. Die im Impfstoff enthaltenen Bestandteile wie Virusantigen, Hühnereiweiß und Adsorptionsmittel können Ursachen von Nebenwirkungen sein.

Nach Gummersbach (1964) stehen bei den nicht adsorbierten Impfstoffen die Fieberreaktionen im Vordergrund, die wahrscheinlich auf die verhältnismäßig hohe Viruskonzentration zurückzuführen sind. Dagegen treten beim Adsorbatimpfstoff häufig örtliche Reaktionen auf, die durch das Adsorptionsmittel bedingt sind.

Die in der vorliegenden Studie angegebenen Zahlen von Fieberreaktionen setzen sich aus 3,2 % in der $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfgruppe und 0 % in der Fluidimpfgruppe nach der Erstimpfung zusammen. Die Temperaturerhöhung war nach einem Tag abgeklungen. Nach der Zweitimpfung fanden sich keine Fälle mit Temperaturerhöhung. Es wurden auch von vielen anderen Untersuchern vereinzelte Fälle mit subfebrilen Reaktionen von 1- bis 2-tägiger Dauer beobachtet, ebenfalls nach der Anwendung von Adsorbatimpfstoffen (Bernstein et al., 1952; Gummersbach, 1964; Potel, 1966; Ricken et al., 1966; Ricken et al., 1967; Bitterlich, 1969; Mergans, 1969; Schwald, 1978).

In unserer Untersuchung ist jedoch kein signifikanter Unterschied bei Fieberreaktionen zwischen Fluidimpfstoff und Adsorbatimpfstoff sichtbar.

Bei der Betrachtung der Verteilung des Kopfschmerzes zeigten 11,3 % bzw. 10,9 % bei der $Al(OH)_3$- bzw. Fluid-Impfgruppe nach der Erstimpfung und jeweils 3,2 % bzw. 6,3 % nach der Zweitimpfung Beschwerden. Unter Schlaflosigkeit litten 8,1 % bzw. 0 % nach der Erstimpfung und 3,2 % bzw. 3,1 % nach der Zweitimpfung. Es bestand kein statistisch nachweisbarer Unterschied bei der Häufigkeit der systemischen Nebenwirkungen sowohl zwischen den beiden Impfstoffen als auch zwischen der Erst- und Zweitimpfung.

Lokale Schmerzen zeigten sich nach der Erst- bzw. der Zweitimpfung bei 90,3 % bzw. 78,3 % in der $Al(OH)_3$-Impfgruppe, bei 65,6 % bzw. 64,1 % in der Fluid-Impfgruppe. Die stärkere Reaktion ($p \leq 0,05$) auf die $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoffe zeigt sich auch bei Druck- bzw. Bewegungsschmerzen (54,8 % bei $Al(OH)_3$- und 31,2 % bei Fluidimpfstoff 6 Stunden nach der Erstimpfung und jeweils 23,3 % und 15,6 % nach der Zweitimpfung).

Das Adjuvans scheint hier für die stärkeren lokalen Schmerzen mitverantwortlich zu sein. Außerdem führt sowohl wässriger Influenza-Virusimpfstoff als auch Adsorbatimpfstoff in geringer Häufigkeit zu Hautrötung.

Bei der Gegenüberstellung von der Erst- und der Zweitimpfung ergab sich sowohl bei $Al(OH)_3$- als auch bei der Fluid-

Impfgruppe ein überwiegend lokaler Schmerz und Bewegungsschmerz nach der Erstimpfung. Dagegen überwogen die heftigen Rötungen nach der Zweitimpfung im Adsorbatimpfkollektiv ($p \leq 0,05$).

5.2. Zur Immuneffektivität

Durch die Adsorption des Virusantigens an Adjuvans wird ein Depoteffekt erzielt, der eine progressive und lang anhaltende Immunisierung gewährleisten soll (Gummersbach, 1964).

Ramon (1925 a) zeigte damals, daß einem immunologischen Adjuvans die Eigenschaft einer unspezifischen Verstärkersubstanz zukommen kann. Er betonte, daß neben der Verlangsamung der Antigenresorption, die ja an sich den Mechanismus der Wirkung noch nicht verständlich macht, die lokale Veränderung am Applikationsort mit Ödembildung und Leukozytenansammlung und eine dadurch bewirkte Modifikation des Antigens wichtig für den Adjuvanseffekt sind.

Nach der Auffassung der englischen Autoren war die verstärkte immunisatorische Wirkung durch die verlangsamte Resorption des Antigens aus dem Präzipitat zu erklären, wodurch ein Primär- und ein Sekundärstimulus ausgeht. Das heißt, es führt zu einer theoretisch besonders guten Boosterungsfähigkeit (zit. nach Haas et al., 1961).

Potel (1966) berichtete, daß der Antikörperverlauf beim Menschen nach der Verwendung eines Influenza-Adsorbatimpf-

stoffes günstiger als der ohne Adjuvanszusatz ist.

In unseren serologischen Untersuchungen zeigten sich folgende Ergebnisse, die sich bei den Tests auf das Testantigen A/USSR/90/77 beziehen:

Die Konversionsrate der hämagglutinations-hemmenden Antikörper auf $\geq$1:32 für den $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff betrug 60,7 % bzw. 58,9 % nach der Erst- bzw. nach der Zweitimpfung und für den Fluidimpfstoff 43,1 % bzw. 46,6 %.

Entsprechend lag der geometrische Mittelwert der Neuraminidase-Antikörper wie folgt:

	0-Serum	I-Serum	II-Serum
in der $Al(OH)_3$-Ads.-Impfgruppe	1: 8,6	91,7	86,9
in der Fluid-Impfgruppe	1:16,6	109,3	75,0

Die hämagglutinationshemmenden Antikörper gegen die anderen drei Testantigene (A/Brazil/11/78, A/Texas/1/77, B/Hongkong/8/73) haben in den beiden Impfgruppen auch ähnliche Verhältnisse hinsichtlich der Titerbewegung.

Interessanterweise ergab die Bestimmung der hämagglutinationshemmenden Antikörper und die der Neuraminidase-Antikörper beim $Al(OH)_3$-Adsorbat-Impfkollektiv eine höhere Konversionsrate als beim Fluidimpfkollektiv, wobei die Unterschiede jedoch keine statistische Signifikanz aufwiesen.

Wie auch von Davenport und Mitarbeitern (1968) berichtet wurde, wurde bei den Erwachsenen kein Unterschied zwischen den Antikörper-Niveaus zwischen Fluid- und adsorbierten

Influenza-Virus-Impfstoffen festgestellt. Dagegen bringen die Antigene, die an Aluminiumphosphat adsorbiert sind, bei Kindern und Mäusen eine bessere Grundlage für die sekundäre Reaktion als der Fluidimpfstoff. Wenn eine Erstimpfung durch eine Auffrischungsimpfung (Booster-Dosis) verstärkt werden soll, ist der Adsorbatimpfstoff der Impfstoff der Wahl. Für den Booster-Effekt bei der Zweitimpfung können sowohl Fluid- als auch Adsorbatimpfstoff angewendet werden (Hennessy et al., 1971).

Bei der Gegenüberstellung der Erst- und der Zweitimpfung ergaben sich folgende Ergebnisse:

Eine sehr hohe Immunantwort gegen das Virus A/Texas/11/78 ist schon nach der Erstimpfung vorhanden. Die gleiche Beobachtung wurde auch an einer anderen Stelle berichtet (Pyhälä, 1979; Pechmann, 1980). Die Zweitimpfung zeigt bezüglich der Induktion der hämagglutinationshemmenden Antikörper keinen deutlichen Titeranstieg gegenüber der Erstimpfung. Besonders wichtig ist, daß hier ein hoher Anteil von prävakzinalen hämagglutinationshemmenden Antikörpern gefunden wurde. Der Grund für diese verstärkte Immunantwort gegen H_3N_2-Viren kann darin liegen, daß Stämme, die A/Texas/1/77 ähnlich sind, schon lange kursieren und deshalb alle Impflinge bereits eine Grundimmunität hatten. Diese Beobachtung stimmt mit den Angaben von Pechmann (1979) überein. Er fand in seiner Arbeit mit H_3N_2-Impfstoff keinen Unterschied bei der klinischen Effektivität zwischen

der Einmal- und der Zweimalschutzimpfung.

Dagegen wurde in unserer Studie eine schwächere Grundimmunität gegen A/Brazil/11/78 und A/USSR/90/77 nachgewiesen, da die gegen sie gerichteten hämagglutinationshemmenden Antikörper durchwegs niedrigere Titer als A/Texas/1/77 zeigten (geometrisches Mittel für A/Brazil/11/78: 1:9,45; für A/USSR/90/77: 1:6,50; für A/Texas/1/77: 1: 49,52).

Es zeigte sich, daß nur ein Teil der Impflinge durch H_1N_1-Virus, das erst seit dem Jahre 1977 wieder aufgetreten ist, infiziert waren. Hier lag ein statistisch signifikanter Titeranstieg dieser Antikörper sowohl nach der Erstimpfung als auch nach der Zweitimpfung bei allen beiden Impfgruppen vor (geometrisches Mittel für A/Brazil/11/78 in $Al(OH)_3$-Impfgruppe: 1:82,75; Fluid-Impfgruppe: 1:46,52 jeweils nach der Erstimpfung; jeweils 1:126,85 bzw. 1:92,02 nach der Zweitimpfung).

Die Committee für Influenza-Virus-Vaccines von Großbritannien meinte 1958, als die H_2N_2-Stämme neu waren, daß die Antikörperbildung gegen H_2N_2-Virus nach einer zweimaligen Dosis besser als nach einer einmaligen Dosis ist.

Ebenso vertraten Hennessy und Mitarbeiter (1974) in ihrer Arbeit bei Säuglingen die Meinung, daß eine zwei- oder mehrmalige Impfung eine bessere Immunantwort herbeiführen kann als eine einmalige Impfung, selbst wenn er große Mengen Antigen verwendete.

Krüger und Starke (1971) fanden, in einer Zeit, als der

H_3N_2-Subtyp neu war, daß eine einmalige Dosis von 0,5 ml Influenza A_2-Hongkong-Impfstoff (H_3N_2) nicht ausreicht, um Erkrankungen zu verhindern. Jedoch führte sie zu einer Abschwächung der Krankheitssymptome.

Eine schwache Immunitätsentwicklung nach der Impfung wurde auch gegenüber dem Influenza Typ B registriert. Diese Tatsache entspricht den Vergleichswerten aus früheren Untersuchungen von Kuwert (Kuwert, 1973; Kuwert et al., 1979). Trotzdem kann ein deutlicher Titeranstieg bei einer einmaligen Impfung nachgewiesen werden. Eine zweimalige Impfung scheint hier aber keine Verbesserung zu bringen.

Eine statistisch nachweisbare Verbesserung der Ausbildung des Neuraminidase-Antikörpers gegen das Virus A/USSR/90/77 konnten sowohl bei der $Al(OH)_3$-Adsorbat-Impfgruppe als auch bei der Fluid-Impfgruppe nach der Erstimpfung, aber nicht nach der Zweitimpfung festgestellt werden.

6. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Auswertung der serologischen Ergebnisse und der durch Fragebogen erfaßten Ergebnisse nach einem Blindversuch mit 131 Tübinger Studenten nach der Influenza-Schutzimpfung im Jahre 1979. Dabei wurde der $Al(OH)_3$-Adsorbat-Polyvalenten-Spaltimpfstoff mit dem entsprechenden Fluidimpfstoff hinsichtlich der Verträglichkeit und des Antikörper-Verhaltens verglichen. Außerdem wurde überprüft, ob eine einmalige oder zweimalige Impfung besser ist.

Man randomisierte die Impflinge, die zwischen 1950 und 1962 geboren waren, in zwei Untersuchungsgruppen. Die eine Gruppe bekam Aluminiumsalz-$Al(OH)_3$-Adsorbat-Spaltvirion-Impfstoff, die andere dagegen Fluidimpfstoff. Die Seren von insgesamt 131 Probanden wurden jeweils mit den folgenden vier Virus-Stämmen A/Brazil/11/78, A/Texas/1/77, A/USSR/90/77 und B/Hongkong/8/77 ausgetestet. Die Effektivität der Influenza-Schutzimpfung wurde durch den Nachweis der humoralen Antikörperbildung mittels Hämagglutinationshemmtest und Neuraminidasehemmtest festgestellt.

Nach dieser Untersuchung erwies sich der Fluidimpfstoff bezüglich der Nebenwirkungen als günstiger. Die Impflinge, die mit $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff geimpft wurden, wurden mit stärkeren Nebenreaktionen, vorwiegend lokalen Schmerzen, Bewegungs- und Druckschmerzen, belastet ($p \leq 0{,}05$).

Auffällig war auch, daß besonders nach der Erstimpfung (unabhängig vom Impfstoff), Lokal- bzw. Bewegungsschmerzen zu beobachten waren. Ernsthafte Komplikationen konnten nicht festgestellt werden. Ein geringer Temperaturanstieg nach der Impfung wurde nur vereinzelt angegeben. Die beiden Impfstoffe konnten im allgemeinen als gut verträglich bezeichnet werden.

Folgende Ergebnisse liefern Kriterien zur Entscheidung, ob einmal oder zweimal geimpft werden soll:
Die gegen A/Texas/11/78 (H_3N_2) gerichteten hämagglutinationshemmenden Antikörper wiesen durchwegs den höchsten Titeranstieg auf, während die gegen A/USSR/90/77 (H_1N_1) gerichteten den niedrigsten Titeranstieg zeigten.

Wie der hohe Anteil von prävakzinalen Antikörpern gegen A/Texas/1/77 zeigte, lag bei den Impflingen eine Grundimmunität gegen diesen Stamm vor (GMW = 49,84). Deshalb wurde ein wesentlich höherer Prozentsatz von Immunreaktionen schon nach der Erstimpfung beobachtet (GMW = 199,37). Die Zweitimpfung zeigte bezüglich der Induktion hämagglutinationshemmender Antikörper deshalb auch keine Besserung gegenüber der Erstimpfung. Die hämagglutinationshemmenden Antikörper gegen A/Brazil/11/78 (H_1N_1) zeigten eine schwächere Grundimmunität an, die wohl darauf beruhte, daß weniger Impflinge mit H_1N_1-Viren infiziert waren.

Ein signifikanter Titeranstieg wurde sowohl nach der Erstimpfung als auch nach der Zweitimpfung bei allen beiden Un-

tersuchungsgruppen festgestellt. Anhand dieses Befundes ist eine zweimalige Impfung für die Verstärkung der Schutzwirkung bei den Impflingen mit unzureichender Grundimmunität unverzichtbar. Dies ist besonders der Fall, wenn eine grössere antigenetische Veränderung des zirkulierenden Influenvavirus stattgefunden hat und die Individuen kaum Kontakt zum neuen Subtyp haben konnten.

Bei der Immunantwort gegen Hämagglutinin und Neuraminidase ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung bei $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff tendenziell die besseren Effekte bei der Ausbildung der protektiven Antikörper im Vergleich zu Fluidimpfstoff. Dabei konnte die statistische Signifikanz jedoch nicht festgestellt werden.

Außerdem zeigten sich in der $Al(OH)_3$-Adsorbat-Impfgruppe auffallend stärkere Nebenwirkungen ($p \leq 0,05$) als in der Fluid-Impfgruppe. Es wurde diskutiert, ob der bisher öfters verwendete $Al(OH)_3$-Adsorbatimpfstoff überhaupt den Fluidimpfstoff übertrifft. Für eine endgültige Klärung dieser Frage wären weitere Untersuchungen empfehlenswert.

7. Literaturverzeichnis

Aymard-Henry, M.; Coleman, M.T.; Dowdle, W.R.; Laver, W.G.; Schild, G.C.; Webster, R.G.
Influenzavirus neuraminidase and neuraminidase-inhibition test procedures. Bull. WHO 48, 199-202 (1973)

Bernstein, A.; Reber, H.; Sheris, G.
Zur Influenzaschutzimpfung (Erfahrungen am Personal des Bürgerspitals im Jahr 1951). Schw. Med. Wochenschr. 82, 717-720 (1952)

Bitterlich, T.
Untersuchungen zur Verträglichkeit von Influenzavirus-Adsorbat Impfstoffen bei der Immunisierung alter Menschen mit einem Hochdruckinjektor. Berlin, Humboldt-U., Med. F., Diss. vom 24. November 1970

Chalkina, O.M.
Immunological changes in the blood of people vaccinated with the virus of epidemic influenza (Russian). Arkh. Biol. Nauk. 52, 125-133 (1938)

Compans, G.R.W.; Bishop, D.H.L.; Meier-Ewert, H.
Structural components of influenza C virions. J. Virol. 21, 658-665 (1977)

Couch, R.B. Assessment of immunity to influenza using artificial challenge of normal volunteers with influenza virus. Develop. Biol. Standard. 28, 295-306 (1975)

Couch, R.B.; Kasel, T.A.; Gerin, T.L.; Schulman, T.L.; Kilbourne, G.D. Induction of partial immunity to influenza by a neuraminidase-specific vaccine. J. Infect. Dis. 129, 411-420 (1974)

Curry, R.L.; Brown, T.D.; Baker, F.A.; Hobson, D. Serological studies with purified neuraminidase antigens of influenza B viruses. J. Hyg. 72, 197-204 (1974)

Davenport, F.M.; Hennessy, A.V. The clinical epidemiology of Asian influenza. Ann. Intern. Med. 49, 493-501 (1958)

Davenport, F.M.; Hennessy, A.V.; Askin, F.B. Lack of Adjuvant Effect of $AlPO_4$ on Purified Influenza Virus Hemagglutinins in Man. J. Immunol. 100, 1139 (1968)

Desselberger, U. Versuche zur Antigenität von Influenzavirus-Neuraminidasen. Hannover, Med. Hochsch., Habil.-Schr., 1976

Dowdle, W.R.; Galphin, J.D.; Coleman, M.T.; Schild, G.C.
A simple double immunodiffusion test for typing influenza virus.
Bull. World Health Organ. 51, 213-218 (1974)

Döhner, L.
Probleme der Genetik von Influenzaviren.
Arch. Exper. Vet. Med., Leipzig 32, 399-406 (1978)

Drescher, T.
Schutzimpfung gegen Influenza.
Internist 7, 71-73 (1966)

Fox, T.P.
Natural history and pathogenesis of influenza in relation to immunity.
in: Specific immunity in influenza - summary of influenza workshop III.
J. Infect. Dis. 127, 220-236 (1973)

Frommhagen, L.H.; Freeman, N.K.; Knight, C.A.
The lipid constituents of influenza virus, chick allantoic membrane, and sedimentable allantoic protein.
Virology 5, 173 (1958)

Gerth, H.J.
Influenza-Schutzimpfung in Betrieben 1978.
Zbl. Arbeitsmed. 181-185 (1978)

G.B. Committee on Influenza and other respiratory Virus Vaccines
Fourth progress report to the medical research council. Trials of an Asian influenza vaccine.
Brit. Med. J. 1, 415-418 (1958)

Gummersbach, H. Werksärztliche Erfahrungen nach Anwendung eines polyvalenten Influenzavirus Adsorbat-Impfstoffes. Med. Welt 332-337 (1964)

Haas, R.; Thomssen, R. Über den Entwicklungsstand der in der Immunbiologie gebräuchlichen Adjuvantien. In: Henle, W.; Kikuth, W.; Meyer, K.F.; Nauck, E.G.; Tomcsik, T. (ed.): Ergebnisse der Mikrobiologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie. Springer Verlag, Berlin, pp. 27-119 (1961)

Hennessy, A.V.; Patno, M.E.; Davenport, F.M. Effect of $AlPO_4$ on Antibody Response. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138, 396-398 (1971)

Hennessy, A.V.; Davenport, F.M. Studies on Vaccination of Infants against Influenza with Influenza Hemagglutinin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 146, 200-204 (1974)

Jahiel, R.J.; Kilbourne, E.D. Reduction in plaque size and reduction in plaque number as differing indices of influenza virus-antibody reactions. J. Bacteriol. 92, 1521-1534 (1966)

Jawetz, E.; Melnick, J.C.; Adelberg, E.A.
Medizinische Mikrobiologie
Springer Verlag, Berlin, 568-583 (1973)

Jensen, K.E.; Woodhour, A.F.; Bailey, A.A.
Immunization with polyvalent influenza vaccines.
J. Amer. Med. Ass. 172, 1229 (1960)

Jensen, K.E.; Dunn, F.L.; Robinson, R.Q.
Influenza, 1957. A variant and the pandemic.
Progr. Med. Virol. 1, 165 (1958)

Jensen, K.E.; Davenport, F.M.; Hennessy, A.V.; Francis, Th. jr.
Characterization of influenza antibodies by serum absorption.
J. Exp. Med. 104, 199 (1956)

Katens, M.; Allison, A.C.; Tyrrell, D.A.J.; James, A.T.
Origin of lipids in influenza virus.
Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol. 27, 293-301 (1962)

Kilbourne, E.D.; Laver, W.G.; Schulman, J.L.; Webster, R.G.
Antiviral activity of antiserum specific for an influenza virus neuraminidase.
J. Virol. 2, 281-288 (1968)

Klenk, H.D.; Choppin, P.W.
Lipids of plasma membranes of monkey and hamster kidney cells and of parainfluenza virions grown in these cells.
Virology 38, 255-268 (1969)

Klenk, H.D.; Choppin, P.W. — Glycosphingolipids of plasma membranes of cultured cells and an enveloped virus (SV_5) grown in these cells. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 66, 57-64 (1970)

Kollegium Biomathematik NW — Biomathematik für Mediziner. Springer-Verlag, 179-190 (1976)

Krüger, H.; Starke, G. — Beitrag zur Effektivitätsbeurteilung der Influenzaschutzimpfung. Dtsch. Ges. Wesen 26, 1263-1267 (1971)

Kunz, Ch.; Hofmann, H. — Ergebnisse eines Feldversuchs mit einer neuen Influenza-Subunit-Vakzine. Wiener Klin. Wschr. 88, 504-508 (1976)

Kuwert, G. — Eine bilanzierende und normative Betrachtung zur Influenzaschutzimpfung in der BRD auf experimenteller Grundlage. Med. Monatsschrift 27, 438-447 (1973)

Kuwert, E.K.; Werner, J.; Scheiermann, N.; Pledt, Th. — Zur lokalen und systemischen Immunantwort nach Influenza-Schutzimpfung mit drei verschiedenen Vakzinetypen. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A. 244, 155-174 (1979)

Laver, W.G. — Structural studies on the protein subunits from three strains of influenza virus. J. Molec. Biol. 9, 109 (1964)

Laver, W.G.; Baker, N. — Amino acid composition of polypeptides from influenza virus particles. J. Gen. Virol. 17, 61-67 (1972)

Lennette, E.H.; Schmidt, N.J. (ed.) — Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 5th Ed. American Public Health Ass. Inc., Washington, 25-28 (1979)

Lewandowski, L.J.; Content, J.; Leppla, S.H. — Characterization of the subunit structure of the ribonucleic acid genome of influenza virus. J. Virol. 8, 701-707 (1971)

Masurel, N. — Relation between Hongkong virus and former human A_2 isolates and the A/equi 2 virus in human sera collected before 1957. Lancet I, 907-910 (1969)

Meergans, U. — Untersuchungen zur Verträglichkeit und Effektivität eines neuen Influenza-A_2-Hongkong-Virus-Adsorbatimpfstoffes bei alten Menschen. Berlin, Humboldt-U., Med. F., Diss. vom 30. April 1971

Mulder, J.; Masurel, N. — Pre-epidemic antibody against 1957 strains of Asiatic influenza in serum of older people living in the Netherlands. Lancet I, 810 (1958)

Murphy, B.R.; Kasel, J.A.; Chonock, R.M. — Association of serum anti-neuraminidase antibody with resistance to influenza in man. New Engl. J. Med. 286, 1329-1332 (1972)

Pechmann, H.-Ch. — Entwicklung humoraler Antikörper nach Schutzimpfung gegen Influenza. Berlin, Akad. für ärztl. Fortbildung d. DDR, Diss., 1979

Pechmann, H. — Klinische Verträglichkeit und Entwicklung humoraler Immunität nach einmaliger Schutzimpfung gegen Influenza bei pbd mit schweren Grundleiden und alten Menschen. Berlin, Akad. für ärztl. Fortbildung d. DDR, Diss. A, 1980

Pereira, M.S.; Chakraverty, P. — The laboratory surveillance of influenza epidemics in the United Kingdom 1968-1976. J. Hyg. Comb. 79, 77-87 (1977)

Potel, J. — Grippeschutzimpfung und Antikörper Verlauf beim Menschen. Med. Klin. 61, 87-91 (1966)

Pyhälä, R. — H_1N_1 influenza and old people. FEMS Microbiol. Letters 6, 175-176 (1979)

Ramon, G. Sur la production des antitoxines. C. R. Acad. Sci. (Paris) 181, 157 (1925 a)

Ricken, D.; Peché, D.; Stroehmann, J.; Posch, J. Untersuchungen über die Verträglichkeit der aktiven Influenza-Schutzimpfung mit Hilfe des Hochdruck-Impfverfahrens. Arbeitsmed., Sozialmed., Arbeitshyg. 2, 122-124 (1967)

Ritchey, M.B.; Palese, P.; Kilbourne, E.D. RNAs of influenza A, B and C viruses. J. Virol. 18, 738-744 (1976 a)

Rochovansky, D.M.; Hirst, G.K. Infectivity and marker rescue activity of influenza virus ribonucleoprotein-polymerase complexes. Virology 73, 339-349 (1976)

Shatkin, A.J. Animal RNA viruses: genome structure and function. Ann. Rev. Biochem. 43, 643-665 (1974)

Simpson, R.W.; Hirst, G.K. Genetic recombination among influenza viruses. I. Cross reactivation of plaque forming capacity as a method for selecting recombinants from the progeny of crosses between influenza A strains. Virology 15, 436-451 (1961)

Smith, C.A.B. Biomathematics.
Charles Griffin & Company Limited,
London, 1969

Smorodintsew, A.A. Problem of etiology and specific prophylaxie of influenza in the light of the latest data (Russian).
Arkh. Biol. Nauk. 52, 3-18 (1938)

Schild, G.C. Evidence for a new type-specific structural antigen of the influenza virus particle.
J. Gen. Virol. 15, 99-103 (1972)

Schulmann, J.C.; Palese, P. Selection and identification of influenza virus recombinants of defined genetic composition.
J. Virol. 20, 248-254 (1976)

Schulze, B.; Scheltze,K.; Ullmann, R. u.a. Ein Beitrag zur Effektivität von Grippeschutzimpfungen.
Z. ärztl. Fortbildung 69, 866-869 (1975)

Schwald, I. Wirkungen und Nebenwirkungen einer Impfung mit einer Spaltvakzine gegen das Influenza-Virus A/New Jersey/76.
Münster (Westfalen), Univ., Med. F., Diss., 1978

Smith, W.; Andrewes, C.H.; Laidlaw, P.P. Influenza experiments on the immunisation of ferrets and mice.
Brit. J. Exp. Path. 16, 291-302 (1935)

Sugiura, A.; Kilbourne, E.D. — Genetic studies of influenza viruses. III. Production of plaquetype recombinants with A_0 and A_1 strains. Virology 29, 84-91 (1966)

Sugiura, A.; Tobita, K.; Kilbourne, E.D. — Isolation and preliminary characterization of temperature-sensitive mutants of influenza virus. J. Virol. 10, 639-647 (1972)

Sugiura, A.; Ueda, M.; Tobita, K.; Enomoto, C. — Further isolation and characterization of temperature-sensitive mutants of influenza virus. Virology, 65, 363-373 (1975)

Webster, R.G. — On the origin of pandemic influenza viruses. Current Topics Microbiol. Immunol. 59, 75-105 (1972)

Webster, R.G.; Campbell, C.H.; Cranoff, A. — The "in vivo" production of "new" influenza A viruses. I. Genetic recombination between avian and mammalian influenza viruses. Virology 44, 317-328 (1971)

Wiesmann, E. — Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 307-313 (1982)

Wrigley, N.G.; Skehel, J.J.; Charlwood, P.A.; Brand, C.M. The size and shape of influenza virus neuraminidase. Virology 51, 525 (1973)

Herrn Professor Dr. med. H.-J. Gerth danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Hinweise bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. A. Vallbracht danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 20. 1. 1948 wurde ich, Yen-Chu Mok-Hsu, geb. Hsu, als Tochter des Saten Hsu und seiner Ehefrau Bui, geb. Kang, in Tainan/Taiwan geboren.
Ab 1954 ging ich zur Volksschule in Yen-Shui. Von 1960 bis 1967 besuchte ich drei Jahre die Mittelschule in Jia-Yi und vier Jahre die Fachhochschule für Krankenschwestern in Tainan. Von 1967 bis 1969 arbeitete ich beim Gesundheitsamt in Tau-Yen. Nach einer zentralen Aufnahmeprüfung studierte ich von September 1968 am Tamkang College in der Fachrichtung Betriebswirtschaft. Die entsprechende Diplomprüfung habe ich mit gutem Erfolg abgelegt.
Im Februar 1973 kam ich nach Deutschland und bin seit Dezember 1974 mit Dipl.-Ing. Hau-Po Mok verheiratet. Von 1973 bis 1975 arbeitete ich als Krankenschwester in Stuttgart. Im Sommersemester 1976 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Hohenheim. Ab dem Sommersemester 1977 war ich an der Universität Tübingen in derselben Fachrichtung eingeschrieben. Das medizinische Staatsexamen habe ich am 28. April 1982 erfolgreich absolviert.